

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

I, JUDITH MARGARET ATKINSON, B.A., M.I.T.I. declare

1. That I am a citizen of the United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland, residing at 32 Parkes Way, Blackburn, Lancashire.
2. That I am well acquainted with the French and English languages.
3. That the attached is a true translation into the English language of French Patent Application No. 02 12846 filed on 16th October 2002.
4. That all statements made herein of my own knowledge are true and that all statements made on information and belief are believed to be true; and further that these statements are made with the knowledge that wilful false statements and the like so made are punishable by fine or imprisonment, or both, under Section 1001 of Title 18 of the United States Code and that such wilful false statements may jeopardise the validity of the patent application in the United States of America or any patent issuing thereon.

Declared this 27th day of November, 2003

*J.M. Atkinson*

JUDITH M. ATKINSON

**FRENCH REPUBLIC**  
**INPI**  
**NATIONAL INSTITUTE FOR INDUSTRIAL PROPERTY**

**PATENT OF INVENTION**  
**UTILITY CERTIFICATE - CERTIFICATE OF ADDITION**

**OFFICIAL COPY**

The Director General of the National Institute for Industrial Property certifies that the attached document is the true certified copy of an application for an Industrial Property Right filed at the Institute.

Issued in Paris, 21 JUL. 2003

For the Director General of the  
National Institute for  
Industrial Property  
The Head of the Patents Department

(signature)

Martine PLANCHE

**NATIONAL INSTITUTE FOR INDUSTRIAL PROPERTY**  
**HEAD OFFICE**

26 bis, rue de Saint Petersburg  
75800 PARIS Cedex 08  
Tel.: 33 (0)1 53 04 53 04  
[www.inpi.fr](http://www.inpi.fr)

Fax: 33 (0)1 53 04 45 23

National Public Institution created by law  
no. 51-444 of 19 April 1951

1st filing

**INPI NATIONAL INSTITUTE  
FOR INDUSTRIAL PROPERTY**

28bis, rue de Saint Pétersbourg 75800 Paris Cedex 08  
Tel.: 01 53 04 53 04 Fax: 01 42 94 86 54

**PATENT OF INVENTION  
UTILITY CERTIFICATE**

Intellectual Property Code - Book VI

**REQUEST FOR GRANT 1/2**

Reserved for INPI

This form is to be completed legibly in black ink

<b>Deposition of documents</b> <b>DATE</b> 16 OCT. 2002 <b>PLACE</b> 75 INPI PARIS <b>NATIONAL REGISTRATION NO.</b> <b>GIVEN BY THE INPI</b> 0212846 <b>FILING DATE GIVEN BY THE INPI</b> 16 OCT. 2002		<b>1 NAME AND ADDRESS OF THE APPLICANT OR OF THE AUTHORISED AGENT TO WHOM CORRESPONDENCE MUST BE ADDRESSED</b>  LES LABORATOIRES SERVIER Patent Department 12, place de La Défense 92415 COURBEVOIE Cedex	
<b>Your references for this file (optional)</b> 29859			
<b>Confirmation of a deposit by facsimile</b>		<input type="checkbox"/> No. given by INPI to the facsimile	
<b>2 NATURE OF THE APPLICATION</b>		<b>Mark one of the following 4 boxes</b>	
Patent application		<input checked="" type="checkbox"/>	
Application for a Utility Certificate		<input type="checkbox"/>	
Divisional application <i>Initial patent application or initial utility certificate application</i>		<input type="checkbox"/>	
Conversion of a European Patent Application <i>Initial patent application</i>		<input type="checkbox"/>	
		No. Date No. Date	
		No. Date	
<b>3 TITLE OF THE INVENTION (maximum 200 characters or spaces)</b> New pyrrolo[3,4-c]carbazole and pyrido[2,3-b]pyrrolo[3,4-e]indole compounds, a process for their preparation and pharmaceutical compositions containing them			
<b>4 DECLARATION OF PRIORITY OR REQUEST FOR THE BENEFIT OF THE FILING DATE OF A PRIOR FRENCH APPLICATION</b>		Country or organisation No. Date Country or organisation No. Date Country or organisation No. Date <input type="checkbox"/> If there are other priorities, mark the box and use the "Continuation" form <input type="checkbox"/> If there are other Applicants, mark the box and use the "Continuation" form	
<b>5 APPLICANT</b>		LES LABORATOIRES SERVIER	
Name or style			
Forenames			
Legal nature			
SIREN No.			
APE-NAF Code			
Address		12, place de La Défense	
Street			
Postal code and town		92415 COURBEVOIE Cedex	
Country		FRANCE	
Nationality		FRENCH	
Telephone no. (optional)		01.55.72.60.00	
Fax no. (optional)		01.55.72.72.13	
E-mail address (optional)			

1st filing

**INPI NATIONAL INSTITUTE  
FOR INDUSTRIAL PROPERTY**
**PATENT OF INVENTION  
UTILITY CERTIFICATE**

REQUEST FOR GRANT 2/2

Reserved for INPI

<b>Deposition of documents</b> <b>DATE</b> 16 OCT. 2002 <b>PLACE</b> 75 INPI PARIS <b>NATIONAL REGISTRATION NO.</b> <b>GIVEN BY THE INPI</b> 0212846			
<b>Your references for this file:</b> <i>(optional)</i>		29859	
<b>6 AUTHORISED AGENT</b>			
Name		WENGER	
Forename		Sabine	
Practice or company		LES LABORATOIRES SERVIER	
No. of standing power of attorney and/or of contractual bond			
Address	Street	12, place de La Défense	
	Postal code and town	92415	COURBEVOIE CEDEX
Telephone no. <i>(optional)</i>		01.55.72.60.00	
Fax no. <i>(optional)</i>		01.55.72.72.13	
E-mail address <i>(optional)</i>			
<b>7 INVENTOR(S)</b>			
The inventors are the Applicants		<input type="checkbox"/> Yes <input checked="" type="checkbox"/> No In this case, supply a separate designation of inventorship	
<b>8 SEARCH REPORT</b>		For a patent application only (including division and conversion)	
immediate drawing up or deferred drawing up		<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
Payment of the fees in instalments		Payment in three instalments, for natural persons only <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	
<b>9 REDUCTION IN FEES</b>		For natural persons only <input type="checkbox"/> Requested for the first time for this invention ( <i>attach a notice of non-imposition</i> ) <input type="checkbox"/> Requested prior to this deposit ( <i>attach a copy of the admissibility decision for this invention or indicate its reference</i> )	
If you have used the "Continuation" form, indicate the number of pages attached			
<b>10 SIGNATURE OF THE APPLICANT OR OF THE AUTHORISED AGENT</b> (Name and position of signatory) Sabine WENGER, Patent Agent		<b>STAMP OF THE PREFECTURE OR OF THE INPI</b> (signature)	

Law No. 78-17 of 6 January 1978 relating to information processing, data files and rights applies to the responses made on this form. It guarantees right of access to and correction of the data concerning you at the INPI.

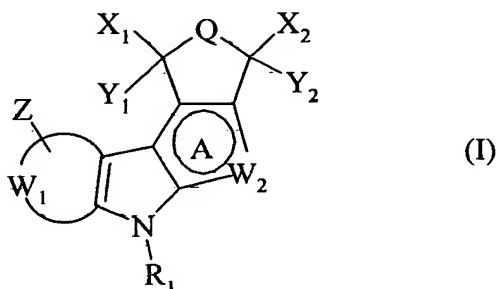


The present invention relates to new pyrrolo[3,4-*c*]carbazole and pyrido[2,3-*b*]pyrrolo-[3,4-*e*]indole compounds, to a process for their preparation and to pharmaceutical compositions containing them.

The needs of anti-cancer therapy call for the constant development of new anti-proliferative agents, with the aim of obtaining medicaments that are both more active and better tolerated. The compounds of the present invention have anti-tumour properties in particular, which accordingly render them useful in the treatment of cancers.

Patent applications WO 95/07910 and WO 96/04906 describe indole compounds and claim them on the one hand for their anti-viral activity and on the other hand for the treatment and prevention of restenosis. Patent applications WO 00/47583, WO 97/21677 and WO 96/11933 disclose cyclopenta[*g*]pyrrolo[3,4-*e*]indole compounds which are fused on the indole moiety and the cyclopentene moiety of the compounds to an aromatic or non-aromatic ring system and which optionally contain hetero atoms. Those compounds have pharmacological activities which render them useful especially in the treatment of cancer. Patent application WO 01/85686 describes pyrrolo[3,4-*c*]carbazole compounds for use in the treatment of neurodegenerative diseases, inflammations, ischaemia and cancer.

The present invention relates more specifically to compounds of formula (I):



wherein:

- A represents a ring having 6 ring members which is saturated or partially or wholly unsaturated, wherein the unsaturation optionally confers an aromatic nature on the ring,
- Z represents a group of the formula U-V wherein:
  - ✓ U represents a single bond, or a linear or branched (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkylene chain which is

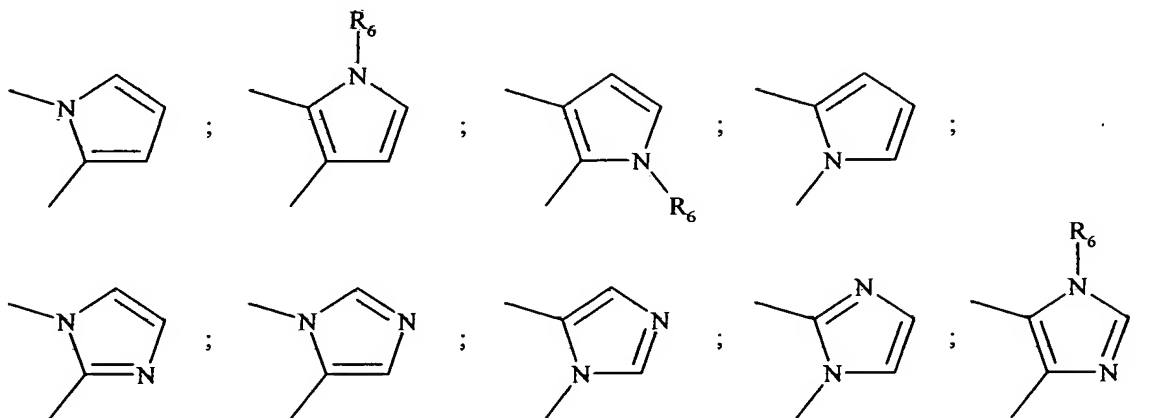
optionally substituted by one or more identical or different substituents selected from halogen and hydroxy and/or which optionally contains one or more unsaturated bonds,

- ✓ V represents a group selected from a hydrogen atom, a halogen atom and the groups cyano, nitro, azido, linear or branched (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl, aryl, aryl(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl in which the alkyl moiety may be linear or branched, hydroxy, linear or branched (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxy, aryloxy, aryl(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxy in which the alkoxy moiety may be linear or branched, formyl, carboxy, aminocarbonyl, NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>, -C(O)-T<sub>1</sub>, -C(O)-NR<sub>3</sub>-T<sub>1</sub>, -NR<sub>3</sub>-C(O)-T<sub>1</sub>, -O-C(O)-T<sub>1</sub>, -C(O)-O-T<sub>1</sub>, -O-T<sub>2</sub>-NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>, -O-T<sub>2</sub>-OR<sub>3</sub>, -O-T<sub>2</sub>-CO<sub>2</sub>R<sub>3</sub>, -NR<sub>3</sub>-T<sub>2</sub>-NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>, -NR<sub>3</sub>-T<sub>2</sub>-OR<sub>3</sub>, -NR<sub>3</sub>-T<sub>2</sub>-CO<sub>2</sub>R<sub>3</sub> and -S(O)<sub>t</sub>-R<sub>3</sub>,

wherein:

- ⇒ R<sub>3</sub> and R<sub>4</sub>, which are identical or different, each represents a group selected from a hydrogen atom and the groups linear or branched (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl, aryl, and aryl(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl in which the alkyl moiety may be linear or branched, or R<sub>3</sub>+R<sub>4</sub> form together, with the nitrogen atom carrying them, a saturated, monocyclic or bicyclic heterocycle which has from 5 to 10 atoms and optionally contains within the ring system a second hetero atom selected from oxygen and nitrogen and which is optionally substituted by a group selected from linear or branched (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl, aryl, aryl(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl in which the alkyl moiety may be linear or branched, hydroxy, linear or branched (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxy, amino, linear or branched mono(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkylamino, and di(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkylamino in which the alkyl moieties may be linear or branched,
- ⇒ T<sub>1</sub> represents a group selected from linear or branched (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl optionally substituted by a group selected from -OR<sub>3</sub>, -NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sub>3</sub>, -C(O)R<sub>3</sub> and -C(O)NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub> wherein R<sub>3</sub> and R<sub>4</sub> are as defined hereinbefore, aryl, and aryl(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl in which the alkyl moiety may be linear or branched, or T<sub>1</sub> represents a linear or branched (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alkenyl chain optionally substituted by a group selected from -OR<sub>3</sub>, -NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sub>3</sub>, -C(O)R<sub>3</sub> and -C(O)NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub> wherein R<sub>3</sub> and R<sub>4</sub> are as defined hereinbefore,
- ⇒ T<sub>2</sub> represents a linear or branched (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkylene chain,
- ⇒ t represents an integer from 0 to 2 inclusive,

- $W_1$ , with the carbon atoms to which it is bonded, represents a phenyl group or a pyridyl group,
- $W_2$  represents a group selected from:



wherein  $R_6$  represents a group selected from a hydrogen atom and the groups linear or branched  $(C_1-C_6)$ alkyl, aryl, aryl $(C_1-C_6)$ alkyl in which the alkyl moiety may be linear or branched, cycloalkyl, cycloalkyl $(C_1-C_6)$ alkyl in which the alkyl moiety may be linear or branched,  $-OR_3$ ,  $-NR_3R_4$ ,  $-O-T_2-NR_3R_4$ ,  $-NR_3-T_2-NR_3R_4$ , linear or branched  $(C_1-C_6)$ -hydroxyalkylamino, di $((C_1-C_6)$ hydroxyalkyl)amino in which the alkyl moieties may be linear or branched,  $-C(O)-R_3$  and  $-NH-C(O)-R_3$ , or  $R_6$  represents a linear or branched  $(C_1-C_6)$ alkylene chain optionally substituted by one or more identical or different groups selected from halogen atoms and the groups cyano, nitro,  $-OR_3$ ,  $-NR_3R_4$ ,  $-CO_2R_3$ ,  $-C(O)R_3$ , linear or branched  $(C_1-C_6)$ hydroxyalkylamino, di $((C_1-C_6)$ hydroxyalkyl)amino in which the alkyl moieties may be linear or branched, and  $-C(O)-NHR_3$ , the groups  $R_3$ ,  $R_4$  and  $T_2$  being as defined hereinbefore,

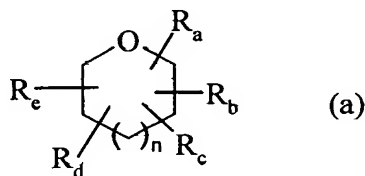
- $X_1$  represents a group selected from a hydrogen atom and the groups hydroxy, linear or branched  $(C_1-C_6)$ alkoxy, mercapto and linear or branched  $(C_1-C_6)$ alkylthio,
- $Y_1$  represents a hydrogen atom, or
- $X_1$  and  $Y_1$  form together, with the carbon atom carrying them, a carbonyl or thiocarbonyl group,
- $X_2$  represents a group selected from a hydrogen atom and the groups hydroxy, linear or

branched (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxy, mercapto and linear or branched (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkylthio,

- Y<sub>2</sub> represents a hydrogen atom, or
- X<sub>2</sub> and Y<sub>2</sub> form together, with the carbon atom carrying them, a carbonyl or thiocarbonyl group,

5

- R<sub>1</sub> represents a group selected from a hydrogen atom, a linear or branched (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl group optionally substituted by one or more hydroxy, linear or branched (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxy or linear or branched (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)hydroxyalkoxy groups, or R<sub>1</sub> represents a group of formula (a):



10

wherein:

- ✓ R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub>, R<sub>c</sub> and R<sub>d</sub>, which are identical or different, each independently of the others represents a bond or a group selected from a hydrogen atom, a halogen atom and the groups hydroxy, linear or branched (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxy, aryloxy, aryl(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxy in which the alkoxy moiety may be linear or branched, linear or branched (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl, aryl(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl in which the alkyl moiety may be linear or branched, aryl, -NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub> wherein R<sub>3</sub> and R<sub>4</sub> are as defined hereinbefore, azido, -N=NR<sub>3</sub> (wherein R<sub>3</sub> is as defined hereinbefore), and -O-C(O)-R<sub>5</sub> wherein R<sub>5</sub> represents a linear or branched (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl group (optionally substituted by one or more groups selected from halogen, hydroxy, amino, linear or branched (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkylamino and di(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkylamino in which the alkyl moieties may be linear or branched), or R<sub>5</sub> represents aryl, aryl(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl in which the alkyl moiety may be linear or branched, cycloalkyl or heterocycloalkyl,
- ✓ R<sub>e</sub> represents a methylene group (H<sub>2</sub>C=) or a group of the formula -U<sub>1</sub>-R<sub>a</sub> wherein U<sub>1</sub> represents a single bond or a methylene group and R<sub>a</sub> is as defined hereinbefore,
- ✓ n has the value 0 or 1,

25

it being understood that the group of formula (a) is bonded to the nitrogen atom by R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub>, R<sub>c</sub>, R<sub>d</sub> or R<sub>e</sub>,

provided that when  $W_1$ , with the carbon atoms to which it is bonded, represents a phenyl group, then

•  $Q$  represents a group selected from an oxygen atom and a group  $NR_2$  wherein  $R_2$  represents a group linear or branched  $(C_1-C_6)$ alkyl, aryl, aryl $(C_1-C_6)$ alkyl in which the alkyl moiety may be linear or branched, cycloalkyl, cycloalkyl $(C_1-C_6)$ alkyl in which the alkyl moiety may be linear or branched,  $-OR_3$ ,  $-NR_3R_4$ ,  $-O-T_2-NR_3R_4$ ,  $-NR_3-T_2-NR_3R_4$ , linear or branched  $(C_1-C_6)$ hydroxyalkylamino, di $((C_1-C_6)$ hydroxyalkyl)amino in which the alkyl moieties may be linear or branched,  $-C(O)-R_3$  or  $-NH-C(O)-R_3$ , or  $R_2$  represents a linear or branched  $(C_1-C_6)$ alkylene chain optionally substituted by one or more identical or different groups selected from halogen atoms and the groups cyano, nitro,  $-OR_3$ ,  $-NR_3R_4$ ,  $-CO_2R_3$ ,  $-C(O)R_3$ , linear or branched  $(C_1-C_6)$ hydroxyalkylamino, di $((C_1-C_6)$ hydroxyalkyl)amino in which the alkyl moieties may be linear or branched, and  $-C(O)-NHR_3$ , the groups  $R_3$ ,  $R_4$  and  $T_2$  being as defined hereinbefore,

provided also that when  $W_1$ , with the carbon atoms to which it is bonded, represents a pyridyl group, then

•  $Q$  represents a group selected from an oxygen atom and a group  $NR_2$  wherein  $R_2$  represents a group selected from a hydrogen atom and the groups linear or branched  $(C_1-C_6)$ alkyl, aryl, aryl $(C_1-C_6)$ alkyl in which the alkyl moiety may be linear or branched, cycloalkyl, cycloalkyl $(C_1-C_6)$ alkyl in which the alkyl moiety may be linear or branched,  $-OR_3$ ,  $-NR_3R_4$ ,  $-O-T_2-NR_3R_4$ ,  $-NR_3-T_2-NR_3R_4$ , linear or branched  $(C_1-C_6)$ hydroxyalkylamino, di $((C_1-C_6)$ hydroxyalkyl)amino in which the alkyl moieties may be linear or branched,  $-C(O)-R_3$  and  $-NH-C(O)-R_3$ , or  $R_2$  represents a linear or branched  $(C_1-C_6)$ alkylene chain optionally substituted by one or more identical or different groups selected from halogen atoms and the groups cyano, nitro,  $-OR_3$ ,  $-NR_3R_4$ ,  $-CO_2R_3$ ,  $-C(O)R_3$ , linear or branched  $(C_1-C_6)$ hydroxyalkylamino, di $((C_1-C_6)$ hydroxyalkyl)amino in which the alkyl moieties may be linear or branched, and  $-C(O)-NHR_3$ , the groups  $R_3$ ,  $R_4$  and  $T_2$  being as defined hereinbefore,

to their enantiomers, diastereoisomers and also to addition salts thereof with a pharmaceutically acceptable acid or base,

aryl being understood to be a phenyl, naphthyl, dihydronaphthyl, tetrahydronaphthyl, indenyl or indanyl group, each of those groups being optionally substituted by one or more identical or different substituents selected from halogen, linear or branched (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl, linear or branched (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)trihaloalkyl, hydroxy, linear or branched (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxy, and amino optionally substituted by one or two linear or branched (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl groups.

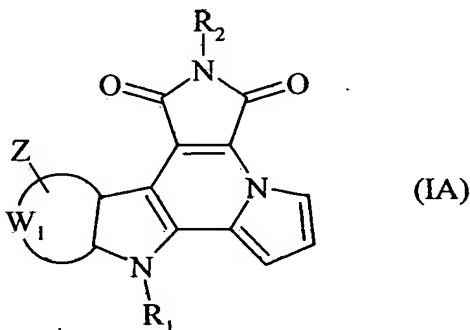
Among the pharmaceutically acceptable acids there may be mentioned, without implying any limitation, hydrochloric acid, hydrobromic acid, sulphuric acid, phosphonic acid, acetic acid, trifluoroacetic acid, lactic acid, pyruvic acid, malonic acid, succinic acid, glutaric acid, fumaric acid, tartaric acid, maleic acid, citric acid, ascorbic acid, oxalic acid, methanesulphonic acid, camphoric acid etc..

Among the pharmaceutically acceptable bases there may be mentioned, without implying any limitation, sodium hydroxide, potassium hydroxide, triethylamine, tert-butylamine etc..

Preferred compounds of the invention are those wherein X<sub>1</sub> and Y<sub>1</sub>, with the carbon atom carrying them, together form a carbonyl group, and X<sub>2</sub> and Y<sub>2</sub>, with the carbon atom carrying them, together form a carbonyl group.

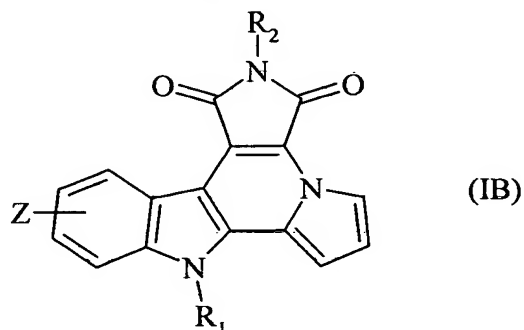
In an embodiment of interest, the group Q to which preference is given in accordance with the invention is a group NR<sub>2</sub> wherein R<sub>2</sub> is as defined for formula (I).

According to an advantageous embodiment, preferred compounds of the invention are compounds of formula (I) that correspond more especially to formula (IA):



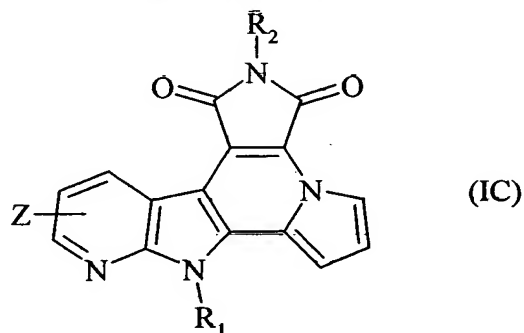
wherein R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, W<sub>1</sub> and Z are as defined for formula (I).

According to a second advantageous embodiment, preferred compounds of the invention are compounds of formula (I) that correspond more especially to formula (IB):



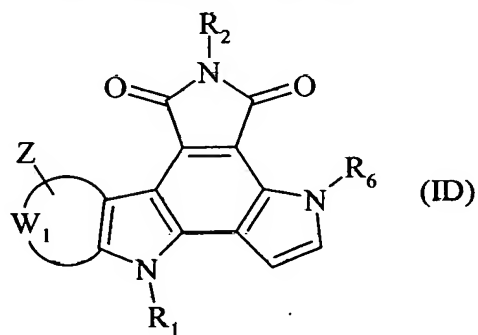
wherein R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> and Z are as defined for formula (I).

- 5 According to a third advantageous embodiment, preferred compounds of the invention are compounds of formula (I) that correspond more especially to formula (IC):



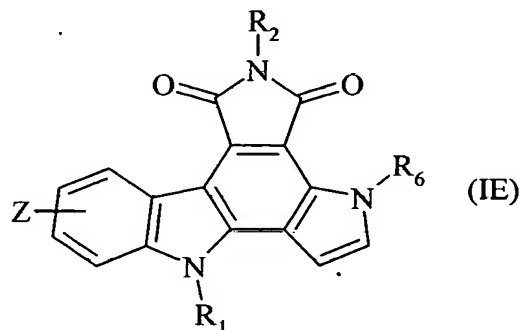
wherein R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> and Z are as defined for formula (I).

- 10 According to a fourth advantageous embodiment, preferred compounds of the invention are compounds of formula (I) that correspond more especially to formula (ID):



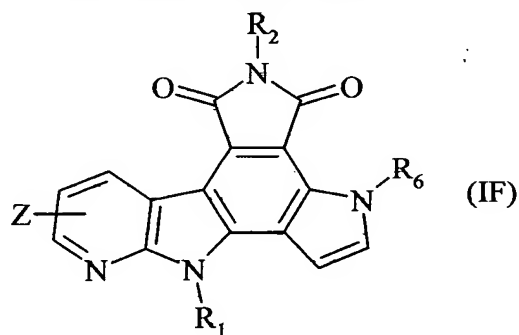
wherein R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>6</sub>, W<sub>1</sub> and Z are as defined for formula (I).

According to a fifth advantageous embodiment, preferred compounds of the invention are compounds of formula (I) that correspond more especially to formula (IE):



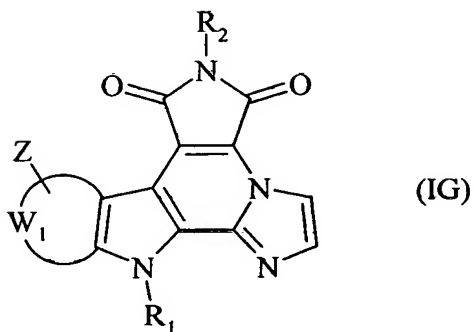
wherein  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_6$  and  $Z$  are as defined for formula (I).

- 5 According to a sixth advantageous embodiment, preferred compounds of the invention are compounds of formula (I) that correspond more especially to formula (IF):



wherein  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_6$  and  $Z$  are as defined for formula (I).

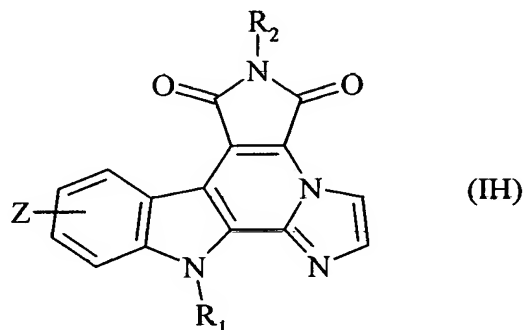
- 10 According to a seventh advantageous embodiment, preferred compounds of the invention are compounds of formula (I) that correspond more especially to formula (IG):



wherein  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $W_1$  and  $Z$  are as defined for formula (I).

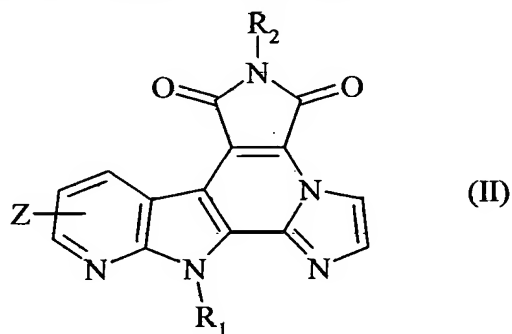


According to an eighth advantageous embodiment, preferred compounds of the invention are compounds of formula (I) that correspond more especially to formula (IH):



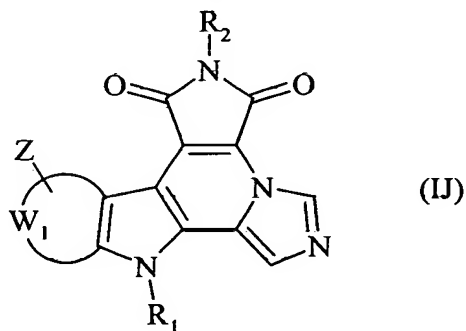
wherein  $R_1$ ,  $R_2$  and  $Z$  are as defined for formula (I).

- 5 According to a ninth advantageous embodiment, preferred compounds of the invention are compounds of formula (I) that correspond more especially to formula (II):



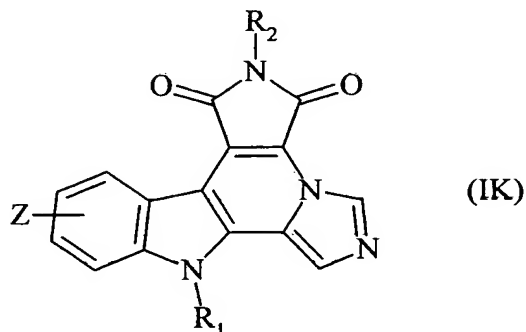
wherein  $R_1$ ,  $R_2$  and  $Z$  are as defined for formula (I).

- 10 According to a tenth advantageous embodiment, preferred compounds of the invention are compounds of formula (I) that correspond more especially to formula (IJ):



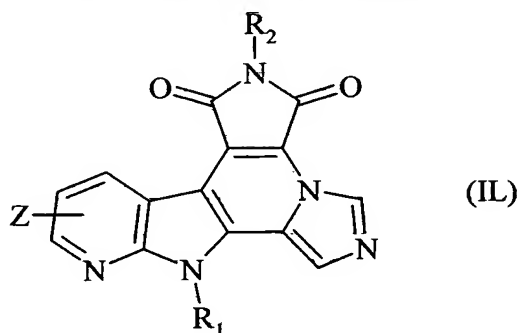
wherein  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $W_1$  and  $Z$  are as defined for formula (I).

According to an eleventh advantageous embodiment, preferred compounds of the invention are compounds of formula (I) that correspond more especially to formula (IK):



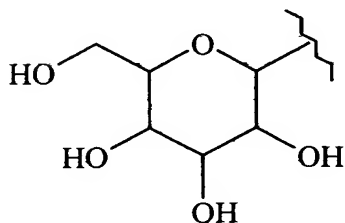
wherein  $R_1$ ,  $R_2$  and  $Z$  are as defined for formula (I).

- 5 According to a twelfth advantageous embodiment, preferred compounds of the invention are compounds of formula (I) that correspond more especially to formula (IL):



wherein  $R_1$ ,  $R_2$  and  $Z$  are as defined for formula (I).

- 10 Advantageously, the group  $R_1$  to which preference is given in accordance with the invention is a hydrogen atom or a glucopyranosyl group of the formula:



In an embodiment of interest, the group  $R_2$  to which preference is given in accordance with the invention is a hydrogen atom or a linear or branched ( $C_1$ - $C_6$ )alkyl group.

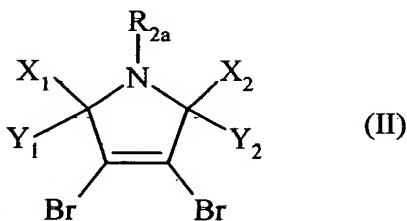
Advantageously, the group  $R_6$  to which preference is given in accordance with the invention is a hydrogen atom.

Compounds of the invention to which preference is given are:

- pyrrolo[3',4':5,6]indolizino[8,7-b]indole-1,3[2*H*,8*H*]-dione,
- 5 ➤ 11-bromopyrrolo[3',4':5,6]indolizino[8,7-b]indole-1,3[2*H*,8*H*]-dione,
- 11-chloropyrrolo[3',4':5,6]indolizino[8,7-b]indole-1,3[2*H*,8*H*]-dione,
- imidazo[2',1':6,1]pyrrolo[3',4':4,5]pyrido[2,3-b]indole-1,3(2*H*,8*H*)-dione.

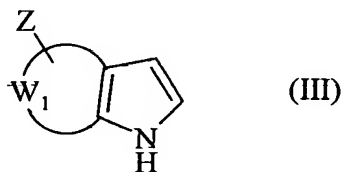
The enantiomers, diastereoisomers and addition salts with a pharmaceutically acceptable acid or base of the preferred compounds form an integral part of the invention.

- 10 The present invention relates also to a process for the preparation of compounds of formula (I), characterised in that there is used as starting material a compound of formula (II):

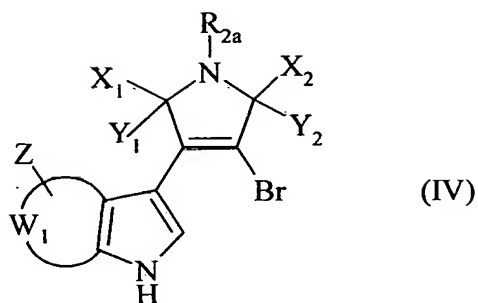


wherein  $R_{2a}$  represents a hydrogen atom or a methyl group and  $X_1$ ,  $Y_1$ ,  $X_2$  and  $Y_2$  are as defined for formula (I),

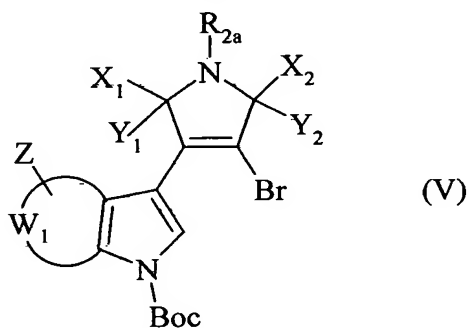
15 which compound of formula (II) is treated with an alkylmagnesium halide in the presence of a compound of formula (III):



wherein  $W_1$  and  $Z$  are as defined for formula (I), to yield a compound of formula (IV):

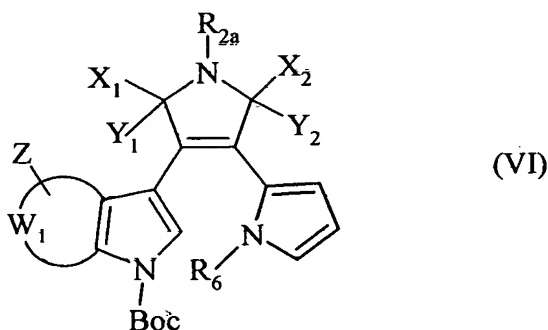


wherein  $R_{2a}$ ,  $X_1$ ,  $Y_1$ ,  $X_2$ ,  $Y_2$ ,  $W_1$  and  $Z$  are as defined hereinbefore,  
 which compound of formula (IV) is reacted with di-*tert*-butyl dicarbonate in the presence  
 of 4-dimethylaminopyridine to yield a compound of formula (V):



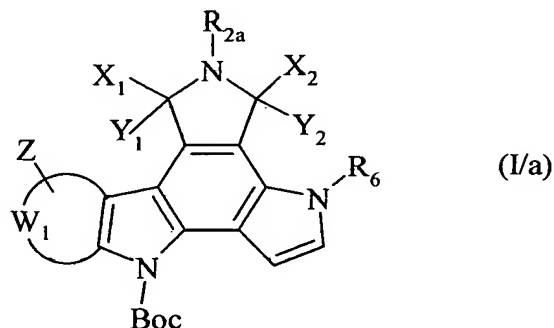
wherein Boc represents a *tert*-butylcarbonyloxy group and  $R_{2a}$ ,  $X_1$ ,  $Y_1$ ,  $X_2$ ,  $Y_2$ ,  $W_1$  and  $Z$   
 are as defined hereinbefore,  
 which compound of formula (V) is:

• either treated with an alkylmagnesium halide in the presence of a pyrrolyl compound to  
 yield a compound of formula (VI):



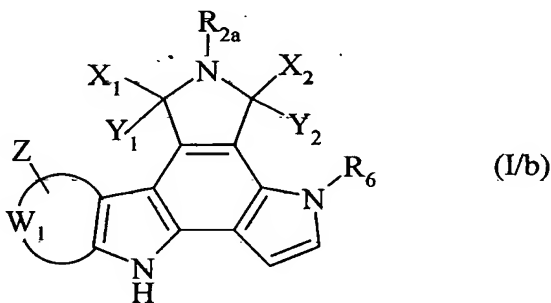
wherein  $R_6$  is as defined for formula (I) and Boc,  $R_{2a}$ ,  $X_1$ ,  $Y_1$ ,  $X_2$ ,  $Y_2$ ,  $W_1$  and  $Z$  are as  
 defined hereinbefore,  
 which compound of formula (VI) is:

\* either irradiated with a halogen lamp to yield a compound of formula (I/a), which is a particular case of the compounds of formula (I):



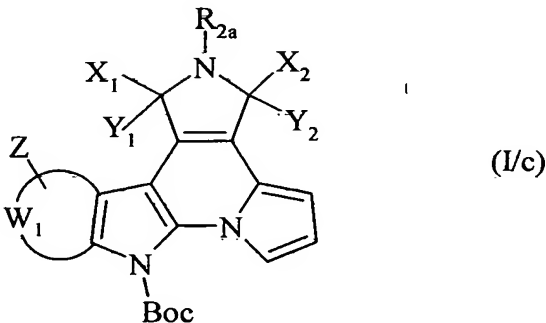
wherein  $Boc$ ,  $R_6$ ,  $R_{2a}$ ,  $X_1$ ,  $Y_1$ ,  $X_2$ ,  $Y_2$ ,  $W_1$  and  $Z$  are as defined hereinbefore,

which compound of formula (I/a) is optionally treated with formic acid to yield a compound of formula (I/b), which is a particular case of the compounds of formula (I):



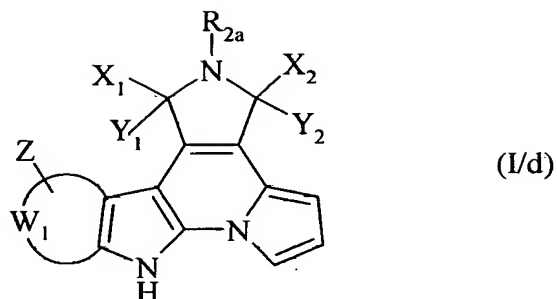
wherein  $Boc$ ,  $R_6$ ,  $R_{2a}$ ,  $X_1$ ,  $Y_1$ ,  $X_2$ ,  $Y_2$ ,  $W_1$  and  $Z$  are as defined hereinbefore,

\* or treated with palladium black in the particular case where  $R_6$  represents a hydrogen atom, to yield a compound of formula (I/c), which is a particular case of the compounds of formula (I):



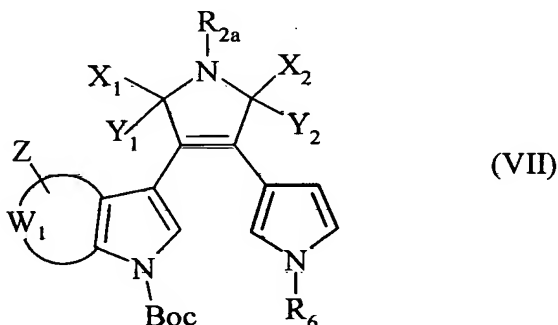
wherein  $Boc$ ,  $R_{2a}$ ,  $X_1$ ,  $Y_1$ ,  $X_2$ ,  $Y_2$ ,  $W_1$  and  $Z$  are as defined hereinbefore, which compound of formula (I/c) is optionally subjected to the same reaction conditions as the compound of formula (I/a) to yield a compound of formula (I/d), which is a particular case of the

compounds of formula (I):



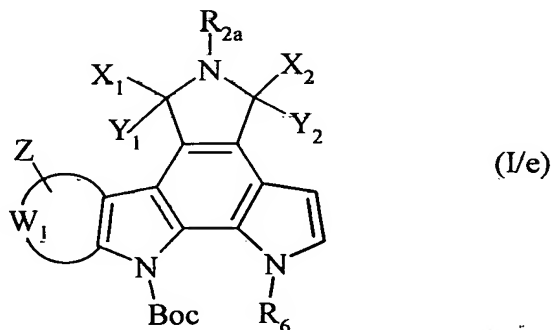
wherein  $R_{2a}$ ,  $X_1$ ,  $Y_1$ ,  $X_2$ ,  $Y_2$ ,  $W_1$  and  $Z$  are as defined hereinbefore,

• or treated with lithium hexamethyldisilazane in the presence of a pyrrolyl compound to  
 5 yield a compound of formula (VII):



wherein Boc,  $R_6$ ,  $R_{2a}$ ,  $X_1$ ,  $Y_1$ ,  $X_2$ ,  $Y_2$ ,  $W_1$  and  $Z$  are as defined hereinbefore,

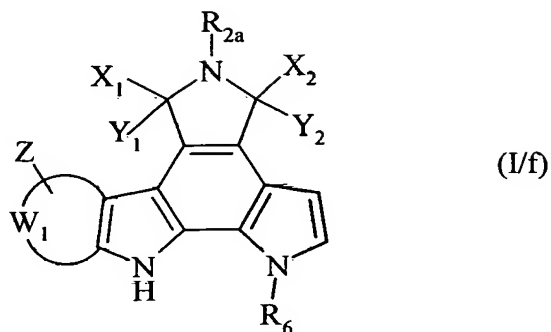
which compound of formula (VII) is irradiated with a halogen lamp, in an apolar and  
 10 aprotic solvent, to yield a compound of formula (I/e), which is a particular case of the  
 compounds of formula (I):



wherein Boc,  $R_6$ ,  $R_{2a}$ ,  $X_1$ ,  $Y_1$ ,  $X_2$ ,  $Y_2$ ,  $W_1$  and  $Z$  are as defined hereinbefore,

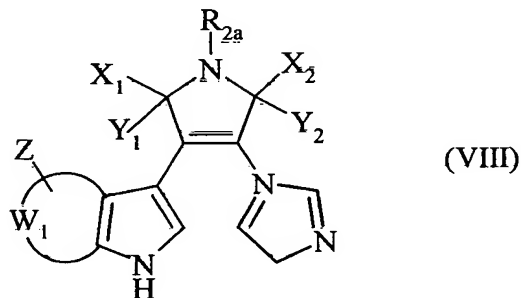
which compound of formula (I/e) is optionally subjected to the same reaction conditions as  
 15 the compound of formula (I/a) to yield a compound of formula (I/f), which is a particular

case of the compounds of formula (I):



wherein  $R_6$ ,  $R_{2a}$ ,  $X_1$ ,  $Y_1$ ,  $X_2$ ,  $Y_2$ ,  $W_1$  and  $Z$  are as defined hereinbefore,

• or treated with an alkylmagnesium halide in the presence of imidazole to yield a compound of formula (VIII):

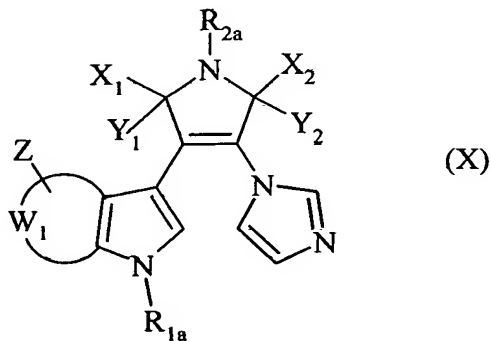


wherein  $R_{2a}$ ,  $X_1$ ,  $Y_1$ ,  $X_2$ ,  $Y_2$ ,  $W_1$  and  $Z$  are as defined hereinbefore,

which compound of formula (VIII) is treated with a compound of formula (IX):

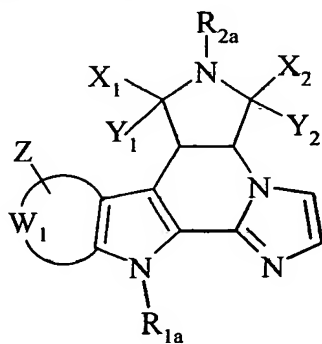
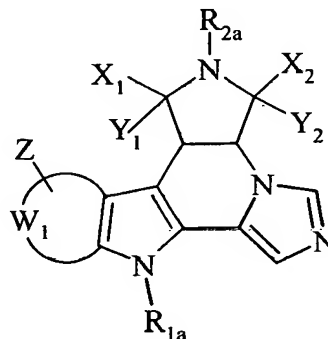


wherein  $R_{1a}$ , which is other than a hydrogen atom, has the same definition as  $R_1$  in formula (I) and  $G$  represents a hydroxy group or a leaving group, to yield a compound of formula (X):



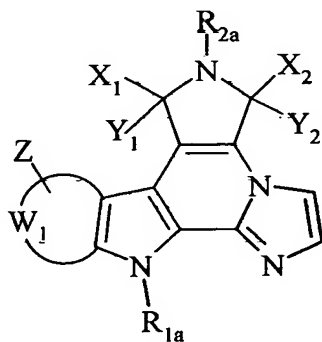
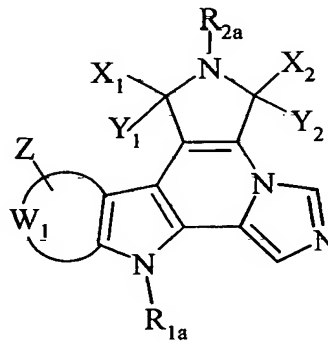
wherein  $R_{1a}$ ,  $R_{2a}$ ,  $X_1$ ,  $Y_1$ ,  $X_2$ ,  $Y_2$ ,  $W_1$  and  $Z$  are as defined hereinbefore,

which compounds of formula (X) are irradiated with a halogen lamp to yield compounds of formulae (I/g<sub>1</sub>) and (I/g<sub>2</sub>), which are particular cases of the compounds of formula (I):

(I/g<sub>1</sub>)(I/g<sub>2</sub>)

wherein R<sub>1a</sub>, R<sub>2a</sub>, X<sub>1</sub>, Y<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, Y<sub>2</sub>, W<sub>1</sub> and Z are as defined hereinbefore,

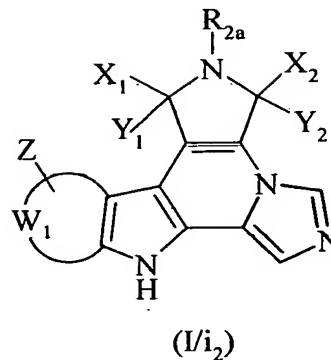
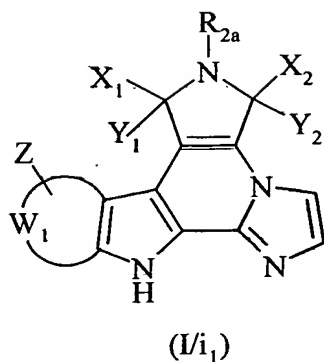
- 5 which compounds of formulae (I/g<sub>1</sub>) and (I/g<sub>2</sub>) are optionally treated with manganese dioxide to yield compounds of formulae (I/h<sub>1</sub>) and (I/h<sub>2</sub>), which are particular cases of the compounds of formula (I):

(I/h<sub>1</sub>)(I/h<sub>2</sub>)

wherein R<sub>1a</sub>, R<sub>2a</sub>, X<sub>1</sub>, Y<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, Y<sub>2</sub>, W<sub>1</sub> and Z are as defined hereinbefore,

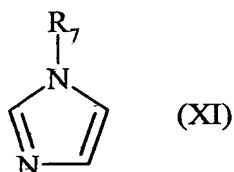
- 10 which compounds of formulae (I/h<sub>1</sub>) and (I/h<sub>2</sub>) are optionally subjected to the same reaction conditions as the compound of formula (I/a), in the particular case where R<sub>1a</sub> represents a *tert*-butylcarbonyloxy group, to yield compounds of formulae (I/i<sub>1</sub>) and (I/i<sub>2</sub>), which are particular cases of the compounds of formula (I):





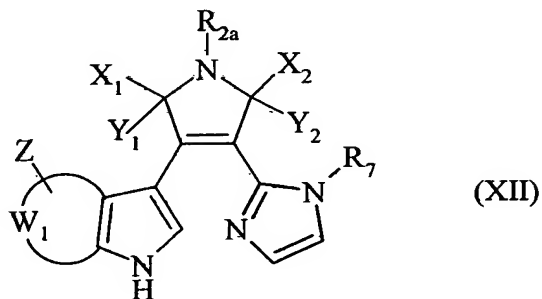
wherein R<sub>2a</sub>, X<sub>1</sub>, Y<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, Y<sub>2</sub>, W<sub>1</sub> and Z are as defined hereinbefore,

• or treated with an alkylmagnesium halide in the presence of an imidazolyl compound (XI):



5

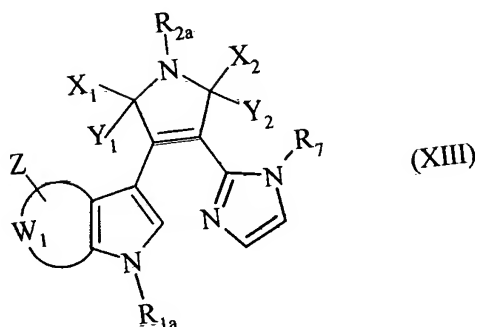
wherein R<sub>7</sub> represents a secondary-amine-protecting group known to the person skilled in the art, to yield a compound of formula (XII):



wherein R<sub>2a</sub>, R<sub>7</sub>, X<sub>1</sub>, Y<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, Y<sub>2</sub>, W<sub>1</sub> and Z are as defined hereinbefore,

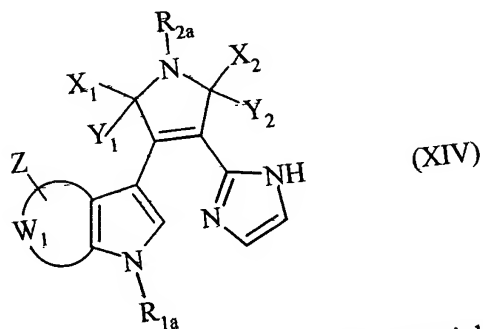
10

which compound of formula (XII) is subjected to the same reaction conditions as the compound of formula (VIII) to yield a compound of formula (XIII):



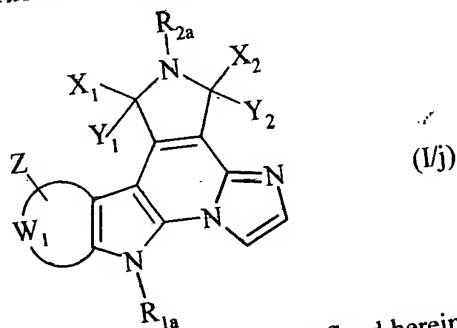
wherein  $R_{1a}$ ,  $R_{2a}$ ,  $R_7$ ,  $X_1$ ,  $Y_1$ ,  $X_2$ ,  $Y_2$ ,  $W_1$  and  $Z$  are as defined hereinbefore,

in which compound of formula (XIII) the imidazolyl ring is deprotected by conventional methods of organic synthesis known to the person skilled in the art to yield a compound of formula (XIV):



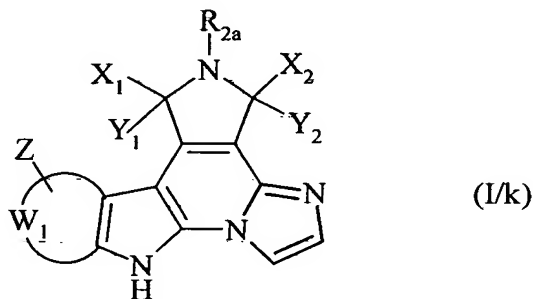
wherein  $R_{1a}$ ,  $R_{2a}$ ,  $X_1$ ,  $Y_1$ ,  $X_2$ ,  $Y_2$ ,  $W_1$  and  $Z$  are as defined hereinbefore,

which compound of formula (XIV) is treated with palladium black to yield a compound of formula (Ij), which is a particular case of the compounds of formula (I):



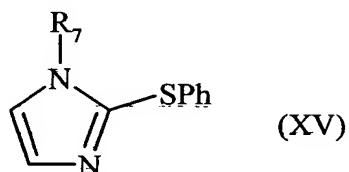
wherein  $R_{1a}$ ,  $R_{2a}$ ,  $X_1$ ,  $Y_1$ ,  $X_2$ ,  $Y_2$ ,  $W_1$  and  $Z$  are as defined hereinbefore,

which compound of formula (I/j) is optionally subjected to the same reaction conditions as the compounds of formula (I/h) to yield a compound of formula (I/k), which is a particular case of the compounds of formula (I):

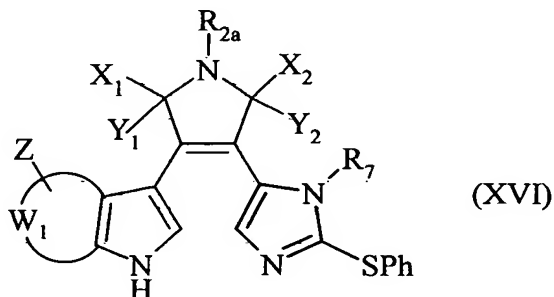


5 wherein  $R_{2a}$ ,  $X_1$ ,  $Y_1$ ,  $X_2$ ,  $Y_2$ ,  $W_1$  and  $Z$  are as defined hereinbefore,

• or treated with an alkylmagnesium halide in the presence of an imidazolyl compound (XV):



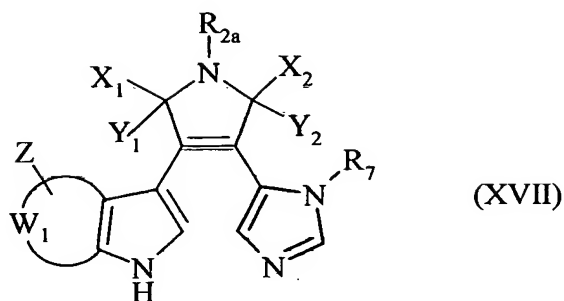
wherein  $R_7$  is as defined hereinbefore, to yield a compound of formula (XVI):



10

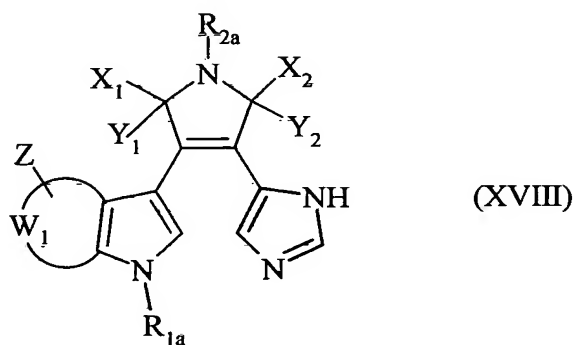
wherein  $R_{2a}$ ,  $R_7$ ,  $X_1$ ,  $Y_1$ ,  $X_2$ ,  $Y_2$ ,  $W_1$  and  $Z$  are as defined hereinbefore,

which compound of formula (XVI) is treated with Raney nickel to yield a compound of formula (XVII):



wherein  $R_{2a}$ ,  $R_7$ ,  $X_1$ ,  $Y_1$ ,  $X_2$ ,  $Y_2$ ,  $W_1$  and  $Z$  are as defined hereinbefore,

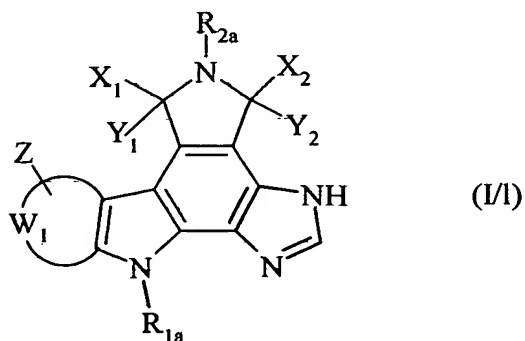
which compound of formula (XVII) is subjected in succession to the same reaction conditions as the compounds of formulae (XII) and (XIII) to yield a compound of formula (XVIII):



wherein  $R_{1a}$ ,  $R_{2a}$ ,  $X_1$ ,  $Y_1$ ,  $X_2$ ,  $Y_2$ ,  $W_1$  and  $Z$  are as defined hereinbefore,

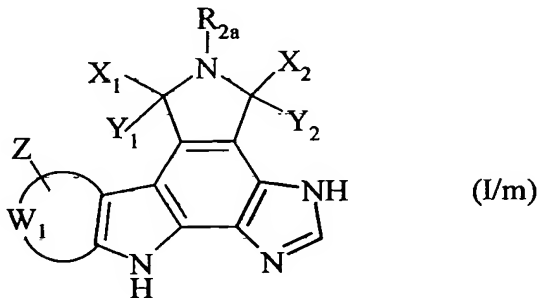
which compound of formula (XVIII) is:

\* **either** irradiated with a halogen lamp in the presence of palladium-on-carbon to yield a compound of formula (I/I), which is a particular case of the compounds of formula (I):



wherein  $R_{1a}$ ,  $R_{2a}$ ,  $X_1$ ,  $Y_1$ ,  $X_2$ ,  $Y_2$ ,  $W_1$  and  $Z$  are as defined hereinbefore,

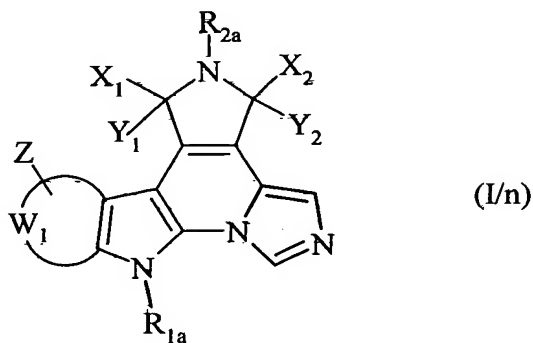
which compound of formula (I/l) is optionally subjected to the same reaction conditions as the compounds of formula (I/h) to yield the compounds of formula (I/m), which are a particular case of the compounds of formula (I):



5

wherein  $R_{2a}$ ,  $X_1$ ,  $Y_1$ ,  $X_2$ ,  $Y_2$ ,  $W_1$  and  $Z$  are as defined hereinbefore,

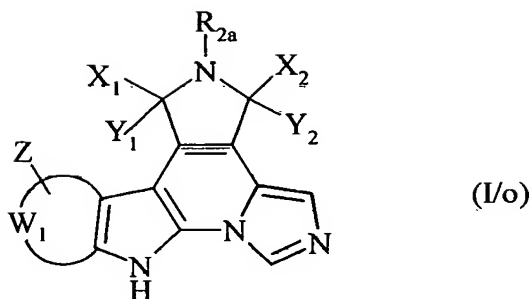
\* or subjected to the same reaction conditions as the compound of formula (XIV) to yield the compounds of formula (I/n), which are a particular case of the compounds of formula (I):



10

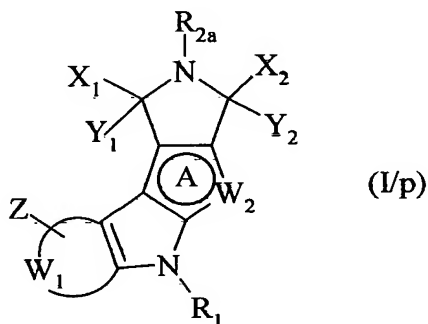
wherein  $R_{1a}$ ,  $R_{2a}$ ,  $X_1$ ,  $Y_1$ ,  $X_2$ ,  $Y_2$ ,  $W_1$  and  $Z$  are as defined hereinbefore,

which compounds of formula (I/n) are optionally subjected to the same reaction conditions as the compounds of formula (I/l) to yield the compounds of formula (I/o), which are a particular case of the compounds of formula (I):



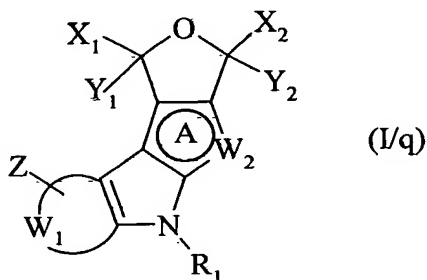
wherein  $R_{2a}$ ,  $X_1$ ,  $Y_1$ ,  $X_2$ ,  $Y_2$ ,  $W_1$  and  $Z$  are as defined hereinbefore,

the compounds of formulae (I/a) to (I/o) constituting the compounds of formula (I/p):



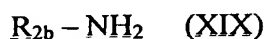
5 wherein  $A$ ,  $R_1$ ,  $R_{2a}$ ,  $X_1$ ,  $Y_1$ ,  $X_2$ ,  $Y_2$ ,  $W_1$  and  $Z$  are as defined hereinbefore,

which compound of formula (I/p) is optionally treated with aqueous sodium hydroxide and then placed in the presence of hydrochloric acid to yield a compound of formula (I/q), which is a particular case of the compounds of formula (I):



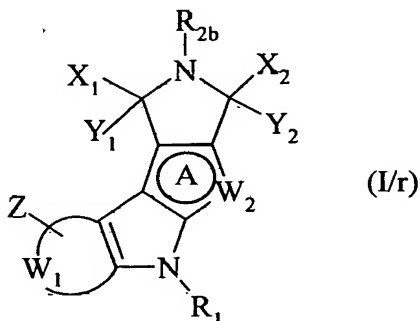
10 wherein  $A$ ,  $R_1$ ,  $X_1$ ,  $Y_1$ ,  $X_2$ ,  $Y_2$ ,  $W_1$ ,  $W_2$  and  $Z$  are as defined hereinbefore,

which compound of formula (I/q) is optionally treated with a compound of formula (XIX):



wherein  $R_{2b}$ , which is other than a hydrogen atom and a methyl group, is as defined for  $R_2$

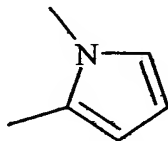
in formula (I), to yield a compound of formula (I/r), which is a particular case of the compounds of formula (I):



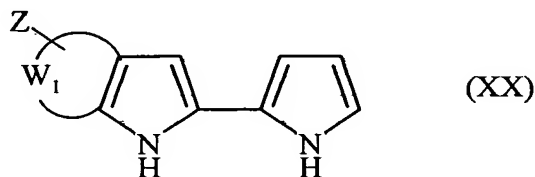
wherein A, R<sub>1</sub>, R<sub>2b</sub>, X<sub>1</sub>, Y<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, Y<sub>2</sub>, W<sub>1</sub>, W<sub>2</sub> and Z are as defined hereinbefore,

- 5 which compounds of formulae (I/a) to (I/r) constitute the totality of the compounds of formula (I), which are purified, where necessary, according to conventional purification techniques, which may be separated, if desired, into their different isomers according to a conventional separation technique, and which are converted, if desired, into their addition salts with a pharmaceutically acceptable acid or base.

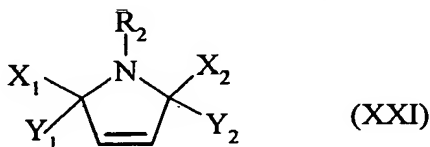
- 10 According to an embodiment of the invention, the compounds of formula (I) wherein W<sub>2</sub> has the particular definition:



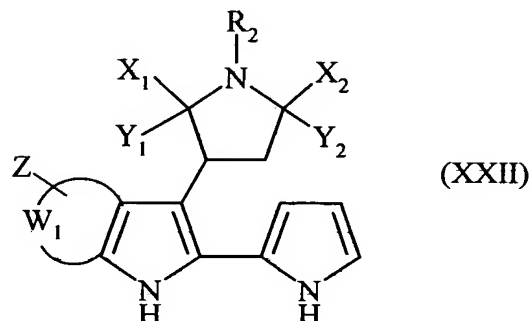
can be prepared starting from a compound of formula (XX):



- 15 wherein W<sub>1</sub> and Z are as defined for formula (I),  
which compounds of formula (XX) are reacted with a compound of formula (XXI):

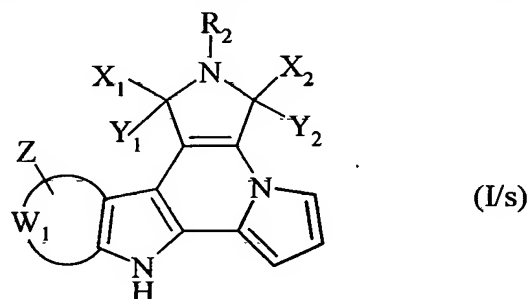


wherein  $R_2$ ,  $X_1$ ,  $Y_1$ ,  $X_2$  and  $Y_2$  are as defined for formula (I),  
to yield a compound of formula (XXII):



wherein  $R_2$ ,  $X_1$ ,  $Y_1$ ,  $X_2$ ,  $Y_2$ ,  $W_1$  and  $Z$  are as defined hereinbefore,

which compound of formula (XXII) is treated with palladium-on-carbon to yield a compound of formula (I/s), which is a particular case of the compounds of formula (I):



wherein  $R_2$ ,  $X_1$ ,  $Y_1$ ,  $X_2$ ,  $Y_2$ ,  $W_1$  and  $Z$  are as defined hereinbefore,

which compound of formula (I/s) is purified, where necessary, according to conventional purification techniques, may be separated, if desired, into its different isomers according to a conventional separation technique and is converted, if desired, into its addition salts with a pharmaceutically acceptable acid or base.

The compounds of formulae (II), (III), (IX), (XI), (XV), (XIX), (XX) and (XXI) are either commercially available compounds or are obtained according to conventional methods of organic synthesis which are readily accessible to the person skilled in the art.

The compounds of formula (I) have especially valuable anti-tumour properties. The properties that are characteristic of the compounds allow them to be used in therapeutics as anti-tumour agents.



The present invention relates also to pharmaceutical compositions comprising as active ingredient at least one compound of formula (I), its optical isomers or an addition salt thereof with a pharmaceutically acceptable base or acid, alone or in combination with one or more inert, non-toxic, pharmaceutically acceptable excipients or carriers.

5 Among the pharmaceutical compositions according to the invention there may be mentioned more especially those that are suitable for oral, parenteral (intravenous, intramuscular or subcutaneous), per- or trans-cutaneous, nasal, rectal, perlingual, ocular or respiratory administration, and especially tablets or dragées, sublingual tablets, gelatin capsules, capsules, suppositories, creams, ointments, dermal gels, injectable or drinkable  
10 preparations, aerosols, eye drops and nose drops, etc..

By virtue of the pharmacological properties that are characteristic of the compounds of formula (I), the pharmaceutical compositions comprising the said compounds of formula (I) as active ingredient are, accordingly, especially useful in the treatment of cancers.

15 The useful dose varies according to the age and weight of the patient, the administration route, the nature and severity of the disorder and any associated treatments and ranges from 1 mg to 500 mg per day, in one or more administrations.

The Examples that follow illustrate the invention, without limiting it in any way. The starting materials used are products which are known or are prepared according to known  
20 procedures.

The structures of the compounds described in the Examples were determined according to customary spectrophotometric techniques (infra-red, nuclear magnetic resonance, mass spectrometry, ...).

**PREPARATION A : 2-(1H-Pyrrol-2-yl)-1H-indole**

The expected product is obtained according to the process described by V. Bocchi *et al.* (Tetrahedron, 1984, 40, pp. 3251-3256).

**PREPARATION B : 5-(Benzyloxy)-2-(1H-pyrrol-2-yl)-1H-indole**5 **Step A : 5-(Benzyloxy)-3-bromo-1H-indole**

A solution of bromine (4 mmol) in 20 ml of dimethylformamide is added dropwise to a solution of 5-benzyloxyindole (4 mmol) in 20 ml of dimethylformamide. The mixture is stirred at ambient temperature for 24 hours with the exclusion of light. The crude reaction mixture is poured into 200 ml of ice-water containing 1 ml of ammonium hydroxide and 0.2 ml of sodium thiosulphate. The expected product is obtained by crystallisation, filtration over a frit and then washing with distilled water.

Melting point: 89-92°C

IR (KBr):  $\nu_{\text{NH}} = 3420 \text{ cm}^{-1}$

Mass spectrum (FAB): 301.01 [ $\text{M}^+$ ]

15 **Step B : 5-(Benzyloxy)-2-(1H-pyrrol-2-yl)-1H-indole**

To a solution of the compound obtained in the preceding Step (1.5 mmol) dissolved in 8 ml of anhydrous dichloromethane there is added a solution of pyrrole (1.5 mmol) dissolved in 7 ml of anhydrous dichloromethane, followed by trifluoroacetic acid (45  $\mu\text{l}$ ). The mixture is stirred at ambient temperature for 4 hours. The solution is rendered basic with several drops of ammonium hydroxide and then evaporated to dryness. Purification by chromatography on silica gel (ethyl acetate/cyclohexane : 2/8) yields the expected product.

Melting point: 178-182°C

IR (KBr):  $\nu_{\text{NH}} = 3380\text{-}3420 \text{ cm}^{-1}$

Mass spectrum (FAB): 289.13 [ $\text{M}+\text{H}^+$ ]

**PREPARATION C : 5-Bromo-2-(1H-pyrrol-2-yl)-1H-indole**

The expected product is obtained according to the process described in Preparation B, starting from 5-bromo-indole.

Melting point: 245°C

5 IR (KBr):  $\nu_{\text{NH}} = 3400, 3410 \text{ cm}^{-1}$

Mass spectrum (FAB): 259.99 [ $\text{M}^+$ ]

**PREPARATION D : 5-Chloro-2-(1H-pyrrol-2-yl)-1H-indole**

The expected product is obtained according to the process described in Preparation B, starting from 5-chloro-indole.

10 Melting point: 223-227°C

IR (KBr):  $\nu_{\text{NH}} = 3400, 3420 \text{ cm}^{-1}$

Mass spectrum (FAB): 217.05 [ $\text{M}+\text{H}^+$ ]

**PREPARATION E : *Tert*-butyl 3-(4-bromo-1-methyl-2,5-dioxo-2,5-dihydro-1H-pyrrol-3-yl)-1H-indole-1-carboxylate**

15 **Step A : 3-Bromo-4-(1H-indol-3-yl)-1-methyl-1H-pyrrole-2,5-dione**

A solution containing 1.445 g of indole dissolved in 29 ml of dry tetrahydrofuran is brought to from -20 to -10°C, under argon, and then 26 ml of LiHMDS (1 M in hexane) are added dropwise in the course of 15 minutes. After 45 minutes at -10°C, the solution is diluted with a further 15 ml of tetrahydrofuran, and a solution containing 2 g of N-methyl-2,3-dibromomaleimide dissolved in 17 ml of tetrahydrofuran is added dropwise in the course of 30 minutes. After 15 minutes at -10°C and 15 minutes at 0°C, the reaction is stopped by the addition at 0°C of 50 ml of a 0.3 N hydrochloric acid solution. The reaction mixture is extracted with ethyl acetate and the organic phases are washed with a saturated

20

NaCl solution, dried over MgSO<sub>4</sub> and then evaporated under reduced pressure. The desired product is precipitated with methanol.

Melting point: 167-168°C

**Step B : *Tert-butyl 3-(4-bromo-1-methyl-2,5-dioxo-2,5-dihydro-1H-pyrrol-3-yl)-1H-indole-1-carboxylate***

A solution, under an inert atmosphere, containing 1 g of the product obtained in Step A, 30 mg of 4-dimethylaminopyridine, 1.58 g of di-*tert*-butyl dicarbonate and 15 ml of dry tetrahydrofuran is stirred at ambient temperature for 24 hours. After removal of the solvents under reduced pressure, the crude reaction mixture is purified by chromatography on silica gel (petroleum ether/ethyl acetate/triethylamine : 8/2/1%), allowing the expected product to be isolated.

Melting point: 137-138°C

**PREPARATION F : *Tert-butyl 3-(4-bromo-1-methyl-2,5-dioxo-2,5-dihydro-1H-pyrrol-3-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-1-carboxylate***

**Step A : *3-Bromo-1-methyl-4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)-1H-pyrrole-2,5-dione***

A solution of ethylmagnesium bromide is prepared from magnesium (12.7 mmol) in suspension in bromoethane (12.7 mmol) and dry tetrahydrofuran (5 ml). The solution is stirred for one hour at ambient temperature, and then 7-azaindole (12.7 mmol) dissolved in 40 ml of anhydrous toluene is added dropwise. After 1.5 hours' stirring at ambient temperature, a solution of N-methyl-2,3-dibromomaleimide (3.53 mmol) in 40 ml of anhydrous toluene is added dropwise. After 20 minutes, 60 ml of dry dichloromethane are added and then the reaction mixture is stirred for 75 hours at 40°C and then hydrolysed with a saturated aqueous ammonium chloride solution. The organic product is extracted with ethyl acetate, and then the organic phases are combined, dried over magnesium sulphate and filtered. After evaporation of the solvent and purification of the residue by

chromatography on silica gel (cyclohexane/ethyl acetate : 3/2), the expected product is isolated.

Melting point: 158°C

**Step B : *Tert-butyl 3-(4-bromo-1-methyl-2,5-dioxo-2,5-dihydro-1H-pyrrol-3-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-1-carboxylate***

The expected product is obtained according to the process described in Step B of Preparation E, starting from the compound described in the preceding Step.

Melting point: 102-103°C

IR (KBr):  $\nu_{\text{C=O}} = 1710, 1740, 1770 \text{ cm}^{-1}$

**PREPARATION G : 2-(1H-Pyrrol-2-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine**

A 2M solution of butyllithium in cyclohexane (25 mmol) is added to a solution of N,N-diisopropylamine (25 mmol) in 30 ml of tetrahydrofuran at 0°C. 3-Methylpyridine (5.35 mmol) is added to 16 mmol of that lithium N,N-diisopropylamine solution. The reaction mixture is stirred for 10 minutes at 0°C and then brought to -78°C, prior to the addition of 2-cyanopyrrole (5.35 mmol). The temperature is raised to 0°C over a period of 1.5 hours, prior to the addition of the remainder of the lithium N,N-diisopropylamine solution (9 mmol). The reaction mixture is then heated at 45°C for 5 hours. After the mixture has returned to ambient temperature, water and then a saturated aqueous sodium chloride solution are added. The mixture is extracted with ethyl acetate, and the organic phase is dried over magnesium sulphate, filtered and then concentrated. Purification by column chromatography on silica gel (ethyl acetate/cyclohexane : 6/4) yields the expected product.

Melting point: > 150°C (decomposition)

IR (KBr):  $\nu_{\text{NH}} = 3420 \text{ cm}^{-1}$

**EXAMPLE 1 : Pyrrolo[3',4':5,6]indolizino[8,7-b]indole-1,3(2H,8H)dione****Step A : 3-[2-(1H-Pyrrol-2-yl)-1H-indol-3-yl]-2,5-pyrrolidinedione**

A mixture of the compound of Preparation A (0.274 mmol), of maleimide (0.548 mmol) and a catalytic amount of  $\text{SnCl}_2$  in 15 ml of anhydrous toluene is heated under reflux for 24 hours. After evaporation of the toluene, the resulting residue is purified by chromatography on silica gel (ethyl acetate/cyclohexane : 3/7) to yield the expected product.

Melting point: 67-69°C

IR (KBr):  $\nu_{\text{C=O}} = 1700, 1780 \text{ cm}^{-1}$  ;  $\nu_{\text{NH}} = 3100, 3500 \text{ cm}^{-1}$

Mass spectrum (FAB): 279.10 [ $\text{M}^+$ ]

**Step B : Pyrrolo[3',4':5,6]indolizino[8,7-b]indole-1,3(2H,8H)dione**

A suspension of the compound of the preceding Step (0.358 mmol) and of palladium black (0.358 mmol) in 5 ml of nitrobenzene is heated under reflux for 8 hours. The crude reaction mixture is cooled to ambient temperature, diluted with cyclohexane (5 ml) and placed on a frit containing a plug (5 to 6 cm) of silica gel. The nitrobenzene is eluted using cyclohexane then a cyclohexane/dichloromethane mixture (95/5). The product of the reaction is eluted using a dichloromethane/methanol/trifluoroacetic acid mixture (10/1/0.05). The resulting solution is concentrated and the residue is dissolved in ethyl acetate. That new solution is washed with a saturated sodium hydrogen carbonate solution, with water and then with a saturated sodium chloride solution, dried over magnesium sulphate, filtered and concentrated to yield the expected product.

Melting point: 218-220°C

IR (KBr):  $\nu_{\text{C=O}} = 1710, 1750 \text{ cm}^{-1}$  ;  $\nu_{\text{NH}} = 2900-3300 \text{ cm}^{-1}$

Mass spectrum (FAB): 275.07 [ $\text{M}^+$ ]

**EXAMPLE 2 : 2-Methylpyrrolo[3',4':5,6]indolizino[8,7-b]indole-1,3(2H,8H)dione****Step A : 1-Methyl-3-[2-(1H-pyrrol-2-yl)-1H-indol-3-yl]-2,5-pyrrolidinedione**

The expected product is obtained according to the process described in Step A of Example 1, using N-methylmaleimide.

5 Melting point: 142°C

IR (KBr):  $\nu_{C=O} = 1740, 1770 \text{ cm}^{-1}$  ;  $\nu_{NH} = 3200-3400 \text{ cm}^{-1}$

Mass spectrum (FAB): 294.12 [M+H<sup>+</sup>]

**Step B : 2-Methylpyrrolo[3',4':5,6]indolizino[8,7-b]indole-1,3(2H,8H)dione**

10 The expected product is obtained according to the process described in Step B of Example 1, starting from the compound described in the preceding Step.

Melting point: 226-228°C

IR (KBr):  $\nu_{C=O} = 1700-1750 \text{ cm}^{-1}$  ;  $\nu_{NH} = 3400 \text{ cm}^{-1}$

Mass spectrum (FAB): 290.09 [M+H<sup>+</sup>]

15 **EXAMPLE 3 : 11-(Benzyloxy)pyrrolo[3',4':5,6]indolizino[8,7-b]indole-1,3(2H,8H)-dione**

**Step A : 3-[5-(Benzyloxy)-2-(1H-pyrrol-2-yl)-1H-indol-3-yl]-2,5-pyrrolidinedione**

The expected product is obtained according to the process described in Step A of Example 1, starting from the compound described in Preparation B.

20 Melting point: 103-107°C

IR (KBr):  $\nu_{C=O} = 1690, 1740 \text{ cm}^{-1}$  ;  $\nu_{NH} = 3250-3440 \text{ cm}^{-1}$

Mass spectrum (FAB): 386.15 [M+H<sup>+</sup>]

**Step B : 11-(Benzyloxy)pyrrolo[3',4':5,6]indolizino[8,7-b]indole-1,3(2H,8H)dione**

The expected product is obtained according to the process described in Step B of Example 1, starting from the compound described in the preceding Step.

Melting point: 275°C

5 IR (KBr):  $\nu_{C=O} = 1710, 1720 \text{ cm}^{-1}$ ;  $\nu_{NH} = 3100-3500 \text{ cm}^{-1}$

Mass spectrum (FAB): 382.12 [M+H<sup>+</sup>]

**EXAMPLE 4 : 11-Hydroxypyrrolo[3',4':5,6]indolizino[8,7-b]indole-1,3(2H,8H)-dione****Step A : 3-[5-Hydroxy-2-(1H-pyrrol-2-yl)-1H-indol-3-yl]-2,5-pyrrolidinedione**

10 A suspension of the compound of Step A of Example 3 (0.259 mmol) and 10% palladium-on-carbon (25 mg) in a mixture of ethyl acetate (5 ml) and methanol (10 ml) is hydrogenated at 1 atmosphere for 24 hours. After filtration of the mixture over Celite, the solid is washed with ethyl acetate and methanol. The filtrate is concentrated, allowing the expected product to be obtained.

Melting point: 178-180°C

15 IR (KBr):  $\nu_{C=O} = 1700, 1720 \text{ cm}^{-1}$ ;  $\nu_{NH, OH} = 3000-3500 \text{ cm}^{-1}$

Mass spectrum (FAB): 295.09 [M+H<sup>+</sup>]

**Step B : 11-Hydroxypyrrolo[3',4':5,6]indolizino[8,7-b]indole-1,3(2H,8H)-dione**

The expected product is obtained according to the process described in Step B of Example 1, starting from the compound described in the preceding Step.

20 Melting point: > 275°C

IR (KBr):  $\nu_{C=O} = 1710, 1740 \text{ cm}^{-1}$ ;  $\nu_{NH, OH} = 3000-3300 \text{ cm}^{-1}$



**EXAMPLE 5 : 11-(Benzyloxy)-2-methylpyrrolo[3',4':5,6]indolizino[8,7-b]indole-1,3-(2H,8H)-dione**

**Step A** : 3-[5-(Benzyloxy)-2-(1H-pyrrol-2-yl)-1H-indol-3-yl]-1-methyl-2,5-pyrrolidine-dione

- 5 The expected product is obtained according to the process described in Step A of Example 1, starting from the compound described in Preparation B and N-methylmaleimide.

Melting point: 89-94°C

IR (KBr):  $\nu_{C=O} = 1680-1700 \text{ cm}^{-1}$  ;  $\nu_{NH} = 3300-3420 \text{ cm}^{-1}$

- 10 Mass spectrum (FAB): 400.17 [M+H<sup>+</sup>]

**Step B** : 11-(Benzyloxy)-2-methylpyrrolo[3',4':5,6]indolizino[8,7-b]indole-1,3(2H,8H)-dione

The expected product is obtained according to the process described in Step B of Example 1, starting from the compound described in the preceding Step.

- 15 Melting point: 120°C

IR (KBr):  $\nu_{C=O} = 1680-1700 \text{ cm}^{-1}$  ;  $\nu_{NH} = 3200-3600 \text{ cm}^{-1}$

Mass spectrum (FAB): 396.13 [M+H<sup>+</sup>]

**EXAMPLE 6 : 11-Hydroxy-2-methylpyrrolo[3',4':5,6]indolizino[8,7-b]indole-1,3-(2H,8H)-dione**

- 20 **Step A** : 3-[5-Hydroxy-2-(1H-pyrrol-2-yl)-1H-indol-3-yl]-1-methyl-2,5-pyrrolidinedione

The expected product is obtained according to the process described in Step A of Example 4, starting from the compound described in Step A of Example 5.

Melting point: 148-154°C

IR (KBr):  $\nu_{\text{C=O}} = 1680, 1720 \text{ cm}^{-1}$ ;  $\nu_{\text{NH, OH}} = 3300\text{-}3400 \text{ cm}^{-1}$

Mass spectrum (FAB): 310.12  $[\text{M}+\text{H}^+]$

**Step B : 11-Hydroxy-2-methylpyrrolo[3',4':5,6]indolizino[8,7-b]indole-1,3(2H,8H)-dione**

- 5 The expected product is obtained according to the process described in Step B of Example 1, starting from the compound described in the preceding Step.

Melting point: 192°C

IR (KBr):  $\nu_{\text{C=O}} = 1700, 1750 \text{ cm}^{-1}$ ;  $\nu_{\text{NH, OH}} = 3350\text{-}3420 \text{ cm}^{-1}$

Mass spectrum (FAB): 306.09  $[\text{M}+\text{H}^+]$

10 **EXAMPLE 7 : 11-Bromopyrrolo[3',4':5,6]indolizino[8,7-b]indole-1,3(2H,8H)-dione**

**Step A : 3-[5-Bromo-2-(1H-pyrrol-2-yl)-1H-indol-3-yl]-2,5-pyrrolidinedione**

The expected product is obtained according to the process described in Step A of Example 1, starting from the compound described in Preparation C.

Melting point: 163°C

- 15 IR (KBr):  $\nu_{\text{C=O}} = 1720, 1780 \text{ cm}^{-1}$ ;  $\nu_{\text{NH}} = 3260\text{-}3420 \text{ cm}^{-1}$

Mass spectrum (FAB): 357.01  $[\text{M}^+]$

**Step B : 11-Bromopyrrolo[3',4':5,6]indolizino[8,7-b]indole-1,3(2H,8H)-dione**

The expected product is obtained according to the process described in Step B of Example 1, starting from the compound described in the preceding Step.

- 20 Melting point: > 300°C

IR (KBr):  $\nu_{\text{C=O}} = 1720 \text{ cm}^{-1}$ ;  $\nu_{\text{NH}} = 3200\text{-}3440 \text{ cm}^{-1}$

Mass spectrum (FAB): 352.98  $[\text{M}^+]$

**EXAMPLE 8 : 11-Bromo-2-methylpyrrolo[3',4':5,6]indolizino[8,7-b]indole-1,3(2H,8H)-dione**

**Step A : 3-[5-Bromo-2-(1H-pyrrol-2-yl)-1H-indol-3-yl]-1-methyl-2,5-pyrrolidinedione**

The expected product is obtained according to the process described in Step A of Example 1, starting from the compound described in Preparation C and N-methyl-maleimide.

Melting point: 81°C

IR (KBr):  $\nu_{C=O} = 1750-1790 \text{ cm}^{-1}$ ;  $\nu_{NH} = 3340-3400 \text{ cm}^{-1}$

Mass spectrum (FAB): 371.03 [M<sup>+</sup>]

**Step B : 11-Bromo-2-methylpyrrolo[3',4':5,6]indolizino[8,7-b]indole-1,3(2H,8H)-dione**

The expected product is obtained according to the process described in Step B of Example 1, starting from the compound described in the preceding Step.

Melting point: > 300°C

IR (KBr):  $\nu_{C=O} = 1650-1690 \text{ cm}^{-1}$ ;  $\nu_{NH} = 3300-3500 \text{ cm}^{-1}$

Mass spectrum (FAB): 366.99 [M<sup>+</sup>]

**EXAMPLE 9 : 11-Chloropyrrolo[3',4':5,6]indolizino[8,7-b]indole-1,3(2H,8H)-dione**

**Step A : 3-[5-Chloro-2-(1H-pyrrol-2-yl)-1H-indol-3-yl]-2,5-pyrrolidinedione**

The expected product is obtained according to the process described in Step A of Example 1, starting from the compound described in Preparation D.

Melting point: 138-144°C

IR (KBr):  $\nu_{C=O} = 1700, 1780 \text{ cm}^{-1}$ ;  $\nu_{NH} = 3100-3500 \text{ cm}^{-1}$

Mass spectrum (FAB): 316.06 [M+H<sup>+</sup>]

**Step B : 11-Chloropyrrolo[3',4':5,6]indolizino[8,7-b]indole-1,3(2H,8H)-dione**

The expected product is obtained according to the process described in Step B of Example 1, starting from the compound described in the preceding Step.

5 Melting point: 298-304°C

IR (KBr):  $\nu_{C=O} = 1700, 1710 \text{ cm}^{-1}$ ;  $\nu_{NH} = 3100-3400 \text{ cm}^{-1}$

Mass spectrum (FAB): 310.04 [M+H<sup>+</sup>]

**EXAMPLE 10 : 11-Chloro-2-methylpyrrolo[3',4':5,6]indolizino[8,7-b]indole-1,3-(2H,8H)-dione**

10 **Step A : 3-[5-Chloro-2-(1H-pyrrol-2-yl)-1H-indol-3-yl]-1-methyl-2,5-pyrrolidinedione**

The expected product is obtained according to the process described in Step A of Example 1, starting from the compound described in Preparation D and N-methyl-maleimide.

Melting point: 92-102°C

15 IR (KBr):  $\nu_{C=O} = 1690, 1770 \text{ cm}^{-1}$ ;  $\nu_{NH} = 3200-3500 \text{ cm}^{-1}$

Mass spectrum (FAB): 327.08 [M<sup>+</sup>]

**Step B : 11-Chloro-2-methylpyrrolo[3',4':5,6]indolizino[8,7-b]indole-1,3(2H,8H)-dione**

The expected product is obtained according to the process described in Step B of Example 1, starting from the compound described in the preceding Step.

20 Melting point: 249°C

IR (KBr):  $\nu_{C=O} = 1690, 1710 \text{ cm}^{-1}$ ;  $\nu_{NH} = 3200-3600 \text{ cm}^{-1}$

Mass spectrum (FAB): 324.05 [M+H<sup>+</sup>]

**EXAMPLE 11 : *Tert*-butyl 2-methyl-1,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-7*H*-dipyrrolo-[3,2-*a*:3,4-*c*]carbazole-7-carboxylate**

**Step A : *Tert*-butyl 3-[1-methyl-2,5-dioxo-4-(2-pyrrolyl)-2,5-dihydro-1*H*-pyrrol-3-yl]-1*H*-indole-1-carboxylate**

5 2M ethylmagnesium bromide in tetrahydrofuran (1.493 mmol) is added dropwise to a solution, maintained at 0°C, of pyrrole (1.493 mmol) in 3 ml of anhydrous tetrahydrofuran. After the mixture has returned to ambient temperature, a solution of the compound described in Preparation E (0.553 mmol) in 6 ml of anhydrous tetrahydrofuran is added dropwise. After 24 hours' stirring at ambient temperature, the reaction mixture is  
10 hydrolysed with an aqueous ammonium chloride solution and then extracted with ethyl acetate. The organic phases are combined, dried over magnesium sulphate, filtered and then concentrated. After purification by means of column chromatography on silica gel (ethyl acetate/cyclohexane/triethylamine : 1/4/1%), the expected product is isolated.

Melting point: 82-83°C

15 IR (KBr):  $\nu_{\text{C=O}} = 1700\text{-}1740\text{ cm}^{-1}$ ;  $\nu_{\text{NH}} = 3400\text{ cm}^{-1}$

**Step B : *Tert*-butyl 2-methyl-1,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-7*H*-dipyrrolo[3,2-*a*:3,4-*c*]carbazole-7-carboxylate**

A solution of the compound described in the preceding Step (0.204 mmol) in 10 ml of acetonitrile, maintained in a water bath, is irradiated with a halogen lamp (500 W) for  
20 31 hours. After evaporation of the solvent and purification by means of column chromatography on silica gel neutralised with triethylamine (ethyl acetate/cyclohexane/triethylamine : 3/7/1%), the expected product is isolated.

Melting point: 172°C (decomposition)

IR (KBr):  $\nu_{\text{C=O}} = 1690, 1740, 1760\text{ cm}^{-1}$ ;  $\nu_{\text{NH}} = 3300\text{ cm}^{-1}$

25 Mass spectrum (FAB): 390.14 [M+H<sup>+</sup>]

**EXAMPLE 12 : 2-Methyl-4,7-dihydro-1H-dipyrrolo[3,2-a:3,4-c]carbazole-1,3(2H)-dione**

The compound described in Example 11 (0.164 mmol) is dissolved in 40 ml of formic acid. After 16 hours' stirring at ambient temperature, the solution is neutralised by the dropwise addition of triethylamine and then an aqueous sodium hydrogen carbonate solution. The mixture is extracted several times with ethyl acetate. The organic phases are combined and then washed with a saturated aqueous sodium chloride solution, dried over magnesium sulphate, filtered and then concentrated. After purification by column chromatography on silica gel (ethyl acetate/cyclohexane : 3/7), the expected product is isolated.

Melting point: 292°C

IR (KBr):  $\nu_{\text{C=O}}$  = 1660, 1740  $\text{cm}^{-1}$ ;  $\nu_{\text{NH}}$  = 3320, 3380  $\text{cm}^{-1}$

Mass spectrum (FAB): 290.09  $[\text{M}+\text{H}^+]$

**EXAMPLE 13 : Tert-butyl 6-methyl-5,7-dioxo-5,6,7,7a-tetrahydroimidazo[1,2-a]pyrido[3',2':4,5]pyrrolo[2,3-c]pyrrolo[3,4-e]pyridine-12(4aH)-carboxylate**

**Step A : 3-(1H-Imidazol-1-yl)-1-methyl-4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)-1H-pyrrole-2,5-dione**

The expected product is obtained according to the process described in Step A of Example 11, starting from the compound described in Preparation F and imidazole.

Melting point: 246-248°C

IR (KBr):  $\nu_{\text{C=O}}$  = 1710  $\text{cm}^{-1}$ ;  $\nu_{\text{NH}}$  = 3320-3500  $\text{cm}^{-1}$

Mass spectrum (FAB): 296.11  $[\text{M}+2\text{H}^+]$

**Step B : *Tert-butyl 3-[4-(1H-imidazol-1-yl)-1-methyl-2,5-dioxo-2,5-dihydro-1H-pyrrol-3-yl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-1-carboxylate***

The expected product is obtained according to the process described in Step B of Preparation E, starting from the compound described in the preceding Step.

5 Melting point: 144-145°C

IR (KBr):  $\nu_{C=O}$  = 1720, 1740, 1780  $\text{cm}^{-1}$

Mass spectrum (FAB): 394.15  $[\text{M}+\text{H}^+]$

**Step C : *Tert-butyl 6-methyl-5,7-dioxo-5,6,7,7a-tetrahydroimidazo[1,2-a]pyrido-[3',2':4,5]pyrrolo[2,3-c]pyrrolo[3,4-e]pyridine-12(4aH)-carboxylate***

10 The expected product is obtained according to the process described in Step B of Example 11, starting from the compound described in the preceding Step.

Melting point: 270°C

IR (KBr):  $\nu_{C=O}$  = 1720, 1750  $\text{cm}^{-1}$

15 **EXAMPLE 14 : *Tert-butyl 6-methyl-5,7-dioxo-6,7-dihydroimidazo[1,2-a]pyrido-[3',2':4,5]pyrrolo[2,3-c]pyrrolo[3,4-e]pyridine-12(5H)-carboxylate***

Manganese dioxide (0.478 mmol) is added to a solution of the compound of Example 13 (0.081 mmol) in 5 ml of anhydrous dichloromethane. The mixture is stirred at ambient temperature for 12 hours and then filtered over Celite® with dichloromethane and methanol. The expected product is obtained after evaporation of the solvents to dryness.

20 **EXAMPLE 15 : *6-Methylimidazo[1,2-a]pyrido[3',2':4,5]pyrrolo[2,3-c]pyrrolo[3,4-e]-pyridine-5,7(6H,12H)-dione***

The expected product is obtained according to the process described in Example 12, starting from the compound described in Example 14.

Melting point: 258°C (decomposition)

IR (KBr):  $\nu_{\text{C=O}} = 1710, 1760 \text{ cm}^{-1}$ ;  $\nu_{\text{NH}} = 3400\text{-}3450 \text{ cm}^{-1}$

Mass spectrum (FAB): 394.15  $[\text{M}+\text{H}^+]$

5 EXAMPLE 16 : *Tert*-butyl 2-methyl-1,3-dioxo-2,3,3a,12c-tetrahydroimidazo[1,5-*a*]-pyrido[3',2':4,5]pyrrolo[2,3-*c*]pyrrolo[3,4-*e*]pyridine-8(1*H*)-carboxylate

The expected product is obtained according to the process described in Step B of Example 11, starting from the compound of Preparation F.

Melting point: 152°C

IR (KBr):  $\nu_{\text{C=O}} = 1720, 1750 \text{ cm}^{-1}$

10 EXAMPLE 17 : *Tert*-butyl 2-methyl-1,3-dioxo-2,3-dihydroimidazo[1,5-*a*]pyrido-[3',2':4,5]pyrrolo[2,3-*c*]pyrrolo[3,4-*e*]pyridine-8(1*H*)-carboxylate

The expected product is obtained according to the process described in Example 14, starting from the compound described in Example 16.

15 EXAMPLE 18 : 2-Methylimidazo[1,5-*a*]pyrido[3',2':4,5]pyrrolo[2,3-*c*]pyrrolo[3,4-*e*]-pyridine-1,3(2*H*,8*H*)-dione

The expected product is obtained according to the process described in Example 12, starting from the compound described in Example 17.

Melting point: 304-307°C

IR (KBr):  $\nu_{\text{C=O}} = 1710, 1760 \text{ cm}^{-1}$ ;  $\nu_{\text{NH}} = 3450 \text{ cm}^{-1}$

20 Mass spectrum (FAB): 292.08  $[\text{M}+\text{H}^+]$



**EXAMPLE 19 : 6-Methyl-7a,12-dihydroimidazo[1,2-a]pyrido[3',2':4,5]pyrrolo[2,3-c]-pyrrolo[3,4-e]pyridine-5,7(4aH,6H)-dione**

A solution of the compound described in Step B of Example 13 (0.254 mmol) in 6 ml of acetonitrile is irradiated with a halogen lamp (500 W) for 6.5 hours. After evaporation of the solvent and purification by column chromatography on silica gel neutralised with triethylamine (tetrahydrofuran/toluene/triethylamine : 3/7/1% to tetrahydrofuran), the expected product is isolated.

Melting point: 222-224°C

IR (KBr):  $\nu_{C=O} = 1710, 1790 \text{ cm}^{-1}$ ;  $\nu_{NH} = 3480 \text{ cm}^{-1}$

Mass spectrum (FAB): 294.10 [M+H<sup>+</sup>]

**EXAMPLE 20 : 2-Methyl-8-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl- $\beta$ -D-glucopyranosyl)-8,12c-dihydroimidazo[1,5-a]pyrido[3',2':4,5]pyrrolo[2,3-c]pyrrolo[3,4-e]pyridine-1,3(2H,3aH)-dione**

Step A : 3-(1H-Imidazol-1-yl)-1-methyl-4-[1-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl- $\beta$ -D-glucopyranosyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl]-1H-pyrrole-2,5-dione

2,3,4,6-Tetra-O-acetylglucopyranose (0.756 mmol) and triphenylphosphine (0.756 mmol) are added to a solution of the compound described in Step A of Example 13 (0.341 mmol) dissolved in 11 ml of dry tetrahydrofuran. The reaction mixture is cooled to -78°C, and then DEAD (0.756 mmol) is added dropwise. The temperature is slowly raised to ambient temperature, and the reaction mixture is then stirred for a further 15 hours. After hydrolysis, the organic product is extracted with ethyl acetate. The organic phases are combined, dried over magnesium sulphate and filtered, and the solvent is evaporated off. After purification by chromatography on silica gel (cyclohexane/ethyl acetate : 7/3 to ethyl acetate), the expected product is isolated.

Melting point: 88-90°C

IR (KBr):  $\nu_{C=O} = 1710, 1750 \text{ cm}^{-1}$

**Step B : 2-Methyl-8-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl- $\beta$ -D-glucopyranosyl)-8,12c-dihydroimidazo[1,5-a]pyrido[3',2':4,5]pyrrolo[2,3-c]pyrrolo[3,4-e]pyridine-1,3(2H,3aH)-dione**

5 A solution of the compound obtained in the preceding Step (0.208 mmol) in 10 ml of acetonitrile, maintained in a water bath, is irradiated with a halogen lamp (500 W) for 6 hours. After evaporation of the solvent and purification by column chromatography on silica gel (ethyl acetate/cyclohexane : 3/7 to ethyl acetate), the expected product is isolated.

**EXAMPLE 21 : 2-Methyl-8-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl- $\beta$ -D-glucopyranosyl)-imidazo[1,5-a]pyrido[3',2':4,5]pyrrolo[2,3-c]pyrrolo[3,4-e]pyridine-1,3(2H,8H)-dione**

10 The expected product is obtained according to the process described in Example 14, starting from the compound described in Example 20.

Melting point: 204°C

IR (KBr):  $\nu_{C=O}$  = 1710, 1720, 1750, 1760  $\text{cm}^{-1}$

Mass spectrum (FAB) : 622.18  $[\text{M}+\text{H}^+]$

15 **EXAMPLE 22 : 2-Methyl-8-( $\beta$ -D-glucopyranosyl)-imidazo[1,5-a]pyrido[3',2':4,5]pyrrolo[2,3-c]pyrrolo[3,4-e]pyridine-1,3(2H,8H)-dione**

20 A 1N solution of sodium methoxide (20  $\mu\text{l}$ ) is added dropwise to a solution of the compound described in Example 21 (0.032 mmol) in 6 ml of anhydrous methanol. The mixture is stirred at ambient temperature for 12 hours. The solvent is evaporated to dryness and the solid is washed on a frit with methanol, allowing the expected product to be isolated.

Melting point: > 300°C

IR (KBr):  $\nu_{C=O}$  = 1710, 1720  $\text{cm}^{-1}$  ;  $\nu_{\text{NH, OH}}$  = 3240-3600  $\text{cm}^{-1}$

Mass spectrum (FAB): 454.14  $[\text{M}+\text{H}^+]$

**EXAMPLE 23 : 6-Methyl-12-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- $\beta$ -*D*-glucopyranosyl)-7a,12-dihydroimidazo[1,2-*a*]pyrido[3',2':4,5]pyrrolo[2,3-*c*]pyrrolo[3,4-*e*]pyridine-5,7(4a*H*,6*H*)-dione**

5 The expected product is obtained according to the process described in Step B of Example 20.

**EXAMPLE 24 : 6-Methyl-12-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- $\beta$ -*D*-glucopyranosyl)-imidazo[1,2-*a*]pyrido[3',2':4,5]pyrrolo[2,3-*c*]pyrrolo[3,4-*e*]pyridine-5,7(6*H*,12*H*)-dione**

10 The expected product is obtained according to the process described in Example 14, starting from the compound described in Example 23.

Mass spectrum (FAB): 622.18 [M+H<sup>+</sup>]

**EXAMPLE 25 : 6-Methyl-12-( $\beta$ -*D*-glucopyranosyl)-imidazo[1,2-*a*]pyrido[3',2':4,5]pyrrolo[2,3-*c*]pyrrolo[3,4-*e*]pyridine-5,7(6*H*,12*H*)-dione**

15 The expected product is obtained according to the process described in Example 22, starting from the compound described in Example 24.

Melting point: 298°C

IR (KBr):  $\nu_{\text{C=O}}$  = 1710, 1720 cm<sup>-1</sup> ;  $\nu_{\text{NH, OH}}$  = 3240-3600 cm<sup>-1</sup>

**EXAMPLE 26 : Pyrido[3',2':4,5]pyrrolo[3,2-*g*]pyrrolo[3,4-*e*]indolizine-1,3(2*H*,8*H*)-dione**

20 **Step A : 3-[2-(1*H*-Pyrrol-2-yl)-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-3-yl]-2,5-pyrrolidinedione**

A mixture, placed under argon, of the compound of Preparation G (0.546 mmol) and maleimide (5.46 mmol) in a water/methanol solution : 2/1 is heated at 50°C for 48 hours. The methanol is then evaporated off and a saturated aqueous sodium chloride solution is added to the mixture. The reaction mixture is extracted several times with ethyl acetate.

The organic phase is dried over magnesium sulphate, filtered and evaporated. Purification by column chromatography on silica gel (ethyl acetate/cyclohexane : 1/1 to 1.5/1) yields the expected product.

Melting point: > 200°C (decomposition)

5 IR (KBr):  $\nu_{C=O}$  = 1700, 1770  $\text{cm}^{-1}$ ;  $\nu_{NH}$  = 3300-3600  $\text{cm}^{-1}$

**Step B : Pyrido[3',2':4,5]pyrrolo[3,2-g]pyrrolo[3,4-e]indolizine-1,3(2H,8H)-dione**

10 A suspension of the compound of the preceding Step (0.295 mmol) and of palladium black (0.295 mmol) in 5 ml of nitrobenzene is heated under reflux for 7 hours. The reaction mixture is filtered over silica gel, eluted with dichloromethane and then with tetrahydrofuran. Purification by column chromatography on silica gel (tetrahydrofuran/dichloromethane : 1/9 then 2/8) yields the expected product.

Melting point: > 300°C (decomposition)

IR (KBr):  $\nu_{C=O}$  = 1720, 1760  $\text{cm}^{-1}$ ;  $\nu_{NH}$  = 3150-3300  $\text{cm}^{-1}$

**PHARMACOLOGICAL STUDY OF COMPOUNDS OF THE INVENTION**

15 **EXAMPLE 27 : In vitro activity**

• ***L1210 murine leukaemia***

20 L1210 murine leukaemia was used *in vitro*. The cells are cultured in RPMI 1640 complete culture medium containing 10 % foetal calf serum, 2mM glutamine, 50 units/ml of penicillin, 50  $\mu\text{g/ml}$  of streptomycin and 10mM Hepes, pH : 7.4. The cells are distributed on microplates and are exposed to the cytotoxic compounds for 4 doubling periods, or 48 hours. The number of viable cells is then quantified by a colorimetric assay, the Microculture Tetrazolium Assay (J. Carmichael *et al.*, Cancer Res. ; 47, 936-942 (1987)).

25 The results are expressed as the  $\text{IC}_{50}$ , the concentration of cytotoxic agent which inhibits the proliferation of the treated cells by 50 %. All the compounds of the invention exhibit

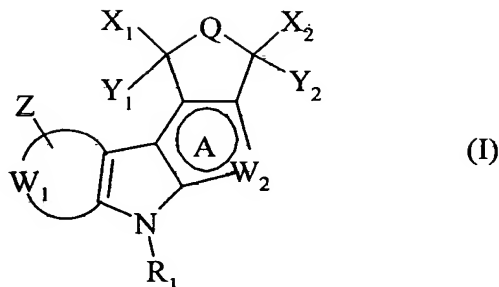
good cytotoxicity on that cell line.

**EXAMPLE 28 : Pharmaceutical composition: injectable solution**

Compound of Example 9 .....	10 mg
Distilled water for injectable preparations .....	25 ml

CLAIMS

1- Compounds of formula (I):



wherein:

- A represents a ring having 6 ring members which is saturated or partially or wholly unsaturated, wherein the unsaturation optionally confers an aromatic nature on the ring,
- Z represents a group of the formula U-V wherein:
  - ✓ U represents a single bond, or a linear or branched (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkylene chain which is optionally substituted by one or more identical or different substituents selected from halogen and hydroxy and/or which optionally contains one or more unsaturated bonds,
  - ✓ V represents a group selected from a hydrogen atom, a halogen atom and the groups cyano, nitro, azido, linear or branched (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl, aryl, aryl(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl in which the alkyl moiety may be linear or branched, hydroxy, linear or branched (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkoxy, aryloxy, aryl(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxy in which the alkoxy moiety may be linear or branched, formyl, carboxy, aminocarbonyl, NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>, -C(O)-T<sub>1</sub>, -C(O)-NR<sub>3</sub>-T<sub>1</sub>, -NR<sub>3</sub>-C(O)-T<sub>1</sub>, -O-C(O)-T<sub>1</sub>, -C(O)-O-T<sub>1</sub>, -O-T<sub>2</sub>-NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>, -O-T<sub>2</sub>-OR<sub>3</sub>, -O-T<sub>2</sub>-CO<sub>2</sub>R<sub>3</sub>, -NR<sub>3</sub>-T<sub>2</sub>-NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>, -NR<sub>3</sub>-T<sub>2</sub>-OR<sub>3</sub>, -NR<sub>3</sub>-T<sub>2</sub>-CO<sub>2</sub>R<sub>3</sub> and -S(O)<sub>t</sub>-R<sub>3</sub>,

wherein:

- ⇒ R<sub>3</sub> and R<sub>4</sub>, which are identical or different, each represents a group selected from a hydrogen atom and the groups linear or branched (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl, aryl, and aryl(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl in which the alkyl moiety may be linear or branched, or R<sub>3</sub>+R<sub>4</sub> form together, with the nitrogen atom carrying them, a saturated,

monocyclic or bicyclic heterocycle which has from 5 to 10 atoms and optionally contains within the ring system a second hetero atom selected from oxygen and nitrogen and which is optionally substituted by a group selected from linear or branched (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl, aryl, aryl(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl in which the alkyl moiety may be linear or branched, hydroxy, linear or branched (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxy, amino, linear or branched mono(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkylamino, and di(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkylamino in which the alkyl moieties may be linear or branched,

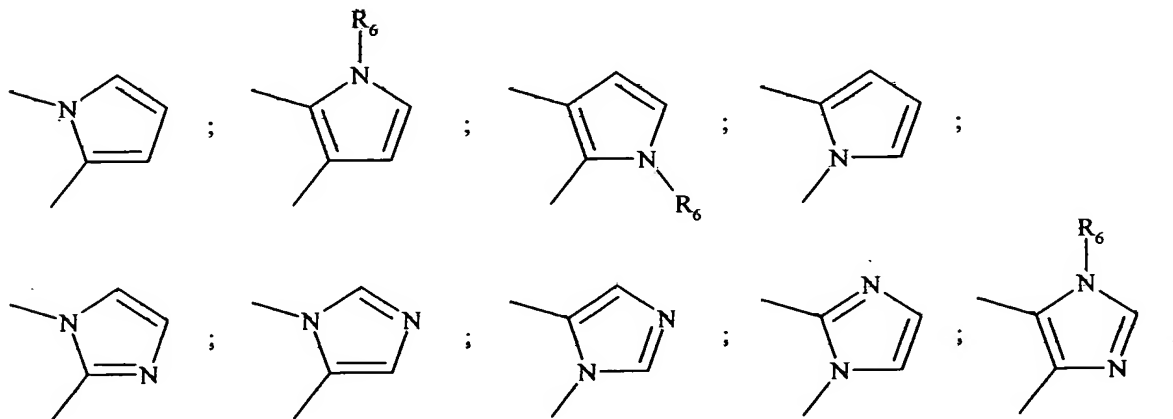
⇒ T<sub>1</sub> represents a group selected from linear or branched (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl optionally substituted by a group selected from -OR<sub>3</sub>, -NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sub>3</sub>, -C(O)R<sub>3</sub> and -C(O)NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub> wherein R<sub>3</sub> and R<sub>4</sub> are as defined hereinbefore, aryl, and aryl(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl in which the alkyl moiety may be linear or branched, or T<sub>1</sub> represents a linear or branched (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alkenyl chain optionally substituted by a group selected from -OR<sub>3</sub>, -NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sub>3</sub>, -C(O)R<sub>3</sub> and -C(O)NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub> wherein R<sub>3</sub> and R<sub>4</sub> are as defined hereinbefore,

⇒ T<sub>2</sub> represents a linear or branched (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkylene chain,

⇒ t represents an integer from 0 to 2 inclusive,

- W<sub>1</sub>, with the carbon atoms to which it is bonded, represents a phenyl group or a pyridyl group,

- W<sub>2</sub> represents a group selected from:



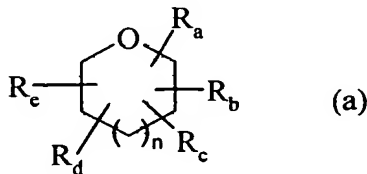
wherein R<sub>6</sub> represents a group selected from a hydrogen atom and the groups linear or branched (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl, aryl, aryl(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl in which the alkyl moiety may be linear or

branched, cycloalkyl, cycloalkyl(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl in which the alkyl moiety may be linear or branched, -OR<sub>3</sub>, -NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>, -O-T<sub>2</sub>-NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>, -NR<sub>3</sub>-T<sub>2</sub>-NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>, linear or branched (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-hydroxyalkylamino, di((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)hydroxyalkyl)amino in which the alkyl moieties may be linear or branched, -C(O)-R<sub>3</sub> and -NH-C(O)-R<sub>3</sub>, or R<sub>6</sub> represents a linear or branched (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkylene chain optionally substituted by one or more identical or different groups selected from halogen atoms and the groups cyano, nitro, -OR<sub>3</sub>, -NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sub>3</sub>, -C(O)R<sub>3</sub>, linear or branched (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)hydroxyalkylamino, di((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)hydroxyalkyl)amino in which the alkyl moieties may be linear or branched, and -C(O)-NHR<sub>3</sub>, the groups R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> and T<sub>2</sub> being as defined hereinbefore,

- X<sub>1</sub> represents a group selected from a hydrogen atom and the groups hydroxy, linear or branched (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxy, mercapto and linear or branched (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkylthio,
- Y<sub>1</sub> represents a hydrogen atom, or
- X<sub>1</sub> and Y<sub>1</sub> form together, with the carbon atom carrying them, a carbonyl or thiocarbonyl group,

- X<sub>2</sub> represents a group selected from a hydrogen atom and the groups hydroxy, linear or branched (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxy, mercapto and linear or branched (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkylthio,
- Y<sub>2</sub> represents a hydrogen atom, or
- X<sub>2</sub> and Y<sub>2</sub> form together, with the carbon atom carrying them, a carbonyl or thiocarbonyl group,

- R<sub>1</sub> represents a group selected from a hydrogen atom, a linear or branched (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl group optionally substituted by one or more hydroxy, linear or branched (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxy or linear or branched (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)hydroxyalkoxy groups, or R<sub>1</sub> represents a group of formula (a):



wherein:

- ✓ R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub>, R<sub>c</sub> and R<sub>d</sub>, which are identical or different, each independently of the others



represents a bond or a group selected from a hydrogen atom, a halogen atom and the groups hydroxy, linear or branched (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxy, aryloxy, aryl(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxy in which the alkoxy moiety may be linear or branched, linear or branched (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl, aryl(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl in which the alkyl moiety may be linear or branched, aryl, -NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub> wherein R<sub>3</sub> and R<sub>4</sub> are as defined hereinbefore, azido, -N=NR<sub>3</sub> (wherein R<sub>3</sub> is as defined hereinbefore), and -O-C(O)-R<sub>5</sub> wherein R<sub>5</sub> represents a linear or branched (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl group (optionally substituted by one or more groups selected from halogen, hydroxy, amino, linear or branched (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkylamino, and di(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkylamino in which the alkyl moieties may be linear or branched), or R<sub>5</sub> represents aryl, aryl(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl in which the alkyl moiety may be linear or branched, cycloalkyl or heterocycloalkyl,

- ✓ R<sub>e</sub> represents a methylene group (H<sub>2</sub>C=) or a group of the formula -U<sub>1</sub>-R<sub>a</sub> wherein U<sub>1</sub> represents a single bond or a methylene group and R<sub>a</sub> is as defined hereinbefore,
- ✓ n has the value 0 or 1,

it being understood that the group of formula (a) is bonded to the nitrogen atom by R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub>, R<sub>c</sub>, R<sub>d</sub> or R<sub>e</sub>,

provided that when W<sub>1</sub>, with the carbon atoms to which it is bonded, represents a phenyl group, then

- Q represents a group selected from an oxygen atom and a group NR<sub>2</sub> wherein R<sub>2</sub> represents a group linear or branched (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl, aryl, aryl(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl in which the alkyl moiety may be linear or branched, cycloalkyl, cycloalkyl(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl in which the alkyl moiety may be linear or branched, -OR<sub>3</sub>, -NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>, -O-T<sub>2</sub>-NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>, -NR<sub>3</sub>-T<sub>2</sub>-NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>, linear or branched (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)hydroxyalkylamino, di((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)hydroxyalkyl)amino in which the alkyl moieties may be linear or branched, -C(O)-R<sub>3</sub> or -NH-C(O)-R<sub>3</sub>, or R<sub>2</sub> represents a linear or branched (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkylene chain optionally substituted by one or more identical or different groups selected from halogen atoms and the groups cyano, nitro, -OR<sub>3</sub>, -NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sub>3</sub>, -C(O)R<sub>3</sub>, linear or branched (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)hydroxyalkylamino, di((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)hydroxyalkyl)amino in which the alkyl moieties may be linear or branched, and -C(O)-NHR<sub>3</sub>, the groups R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> and T<sub>2</sub> being as defined hereinbefore,

provided also that when W<sub>1</sub>, with the carbon atoms to which it is bonded, represents a

pyridyl group, then

• Q represents a group selected from an oxygen atom and a group NR<sub>2</sub> wherein R<sub>2</sub> represents a group selected from a hydrogen atom and the groups linear or branched (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl, aryl, aryl(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl in which the alkyl moiety may be linear or branched, cycloalkyl, cycloalkyl(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl in which the alkyl moiety may be linear or branched, -OR<sub>3</sub>, -NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>, -O-T<sub>2</sub>-NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>, -NR<sub>3</sub>-T<sub>2</sub>-NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>, linear or branched (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-hydroxyalkylamino, di((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)hydroxyalkyl)amino in which the alkyl moieties may be linear or branched, -C(O)-R<sub>3</sub> and -NH-C(O)-R<sub>3</sub>, or R<sub>2</sub> represents a linear or branched (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkylene chain optionally substituted by one or more identical or different groups selected from halogen atoms and the groups cyano, nitro, -OR<sub>3</sub>, -NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sub>3</sub>, -C(O)R<sub>3</sub>, linear or branched (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)hydroxyalkylamino, di((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)hydroxyalkyl)amino in which the alkyl moieties may be linear or branched, and -C(O)-NHR<sub>3</sub>, the groups R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> and T<sub>2</sub> being as defined hereinbefore,

their enantiomers, diastereoisomers and also addition salts thereof with a pharmaceutically acceptable acid or base,

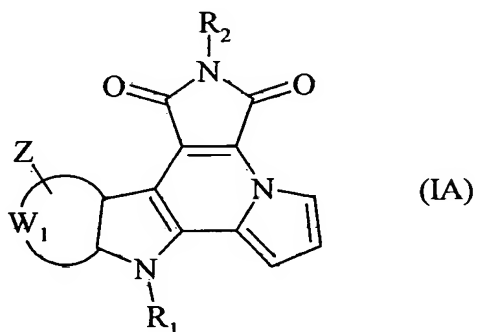
aryl being understood to be a phenyl, naphthyl, dihydronaphthyl, tetrahydronaphthyl, indenyl or indanyl group, each of those groups being optionally substituted by one or more identical or different substituents selected from halogen, linear or branched (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl, linear or branched (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)trihaloalkyl, hydroxy, linear or branched (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxy, and amino optionally substituted by one or two linear or branched (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl groups.

2- Compounds of formula (I) according to claim 1, characterised in that X<sub>1</sub> and Y<sub>1</sub> form together, with the carbon atom carrying them, a carbonyl group, and X<sub>2</sub> and Y<sub>2</sub> form together, with the carbon atom carrying them, a carbonyl group, their enantiomers, diastereoisomers and also addition salts thereof with a pharmaceutically acceptable acid or base.

3- Compounds of formula (I) according to either claim 1 or claim 2, characterised in that Q represents a group -NR<sub>2</sub> wherein R<sub>2</sub> is as defined for formula (I), their enantiomers, diastereoisomers and also addition salts thereof with a pharmaceutically acceptable acid or

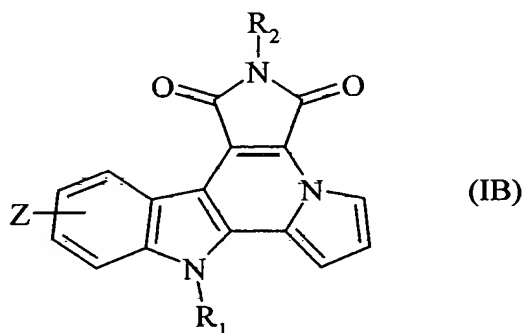
base.

4- Compounds of formula (I) according to any one of claims 1 to 3, characterised in that they represent compounds of formula (IA):



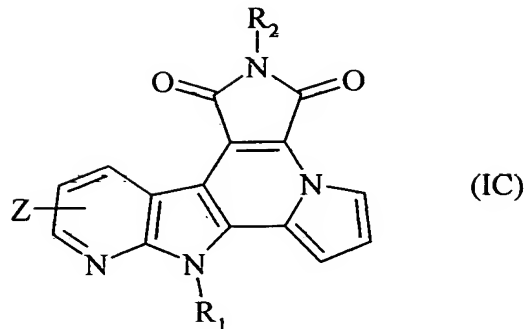
5 wherein  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $W_1$  and  $Z$  are as defined for formula (I), their enantiomers, diastereoisomers and also addition salts thereof with a pharmaceutically acceptable acid or base.

5- Compounds of formula (I) according to any one of claims 1 to 4, characterised in that they represent compounds of formula (IB):



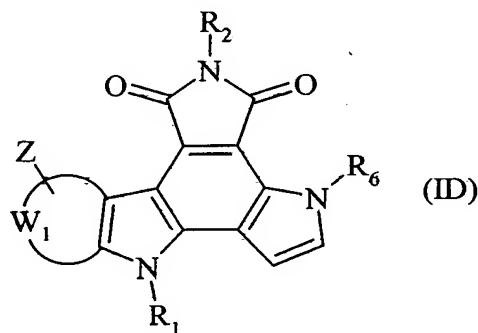
10 wherein  $R_1$ ,  $R_2$  and  $Z$  are as defined for formula (I), their enantiomers, diastereoisomers and also addition salts thereof with a pharmaceutically acceptable acid or base.

6- Compounds of formula (I) according to any one of claims 1 to 4, characterised in that they represent compounds of formula (IC):



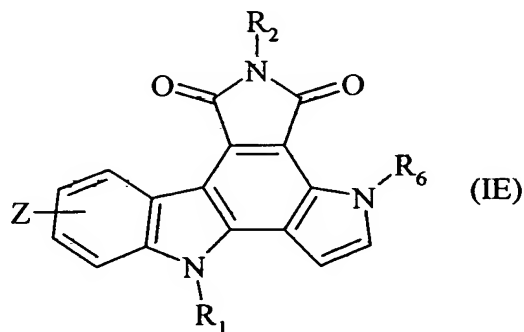
wherein  $R_1$ ,  $R_2$  and  $Z$  are as defined for formula (I), their enantiomers, diastereoisomers and also addition salts thereof with a pharmaceutically acceptable acid or base.

7- Compounds of formula (I) according to any one of claims 1 to 3, characterised in that they represent compounds of formula (ID):



wherein  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_6$ ,  $W_1$  and  $Z$  are as defined for formula (I), their enantiomers, diastereoisomers and also addition salts thereof with a pharmaceutically acceptable acid or base.

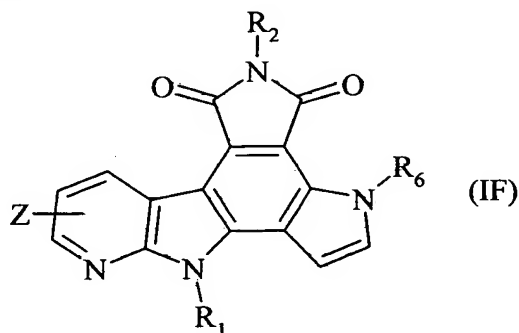
8- Compounds of formula (I) according to any one of claims 1 to 3 and 7, characterised in that they represent compounds of formula (IE):



wherein  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_6$  and  $Z$  are as defined for formula (I), their enantiomers, diastereoisomers

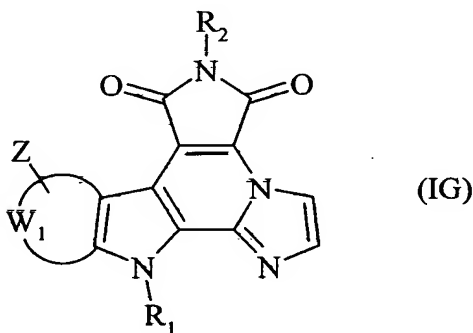
and also addition salts thereof with a pharmaceutically acceptable acid or base.

**9-** Compounds of formula (I) according to any one of claims 1 to 3 and 7, characterised in that they represent compounds of formula (IF):



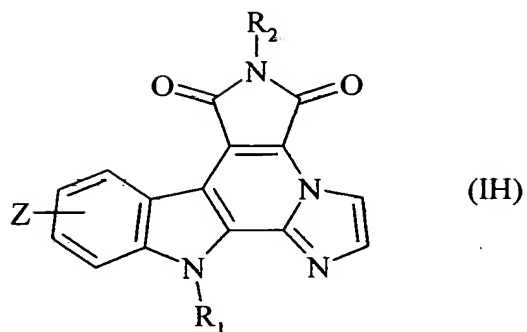
5 wherein  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_6$  and  $Z$  are as defined for formula (I), their enantiomers, diastereoisomers and also addition salts thereof with a pharmaceutically acceptable acid or base.

**10-** Compounds of formula (I) according to any one of claims 1 to 3, characterised in that they represent compounds of formula (IG):



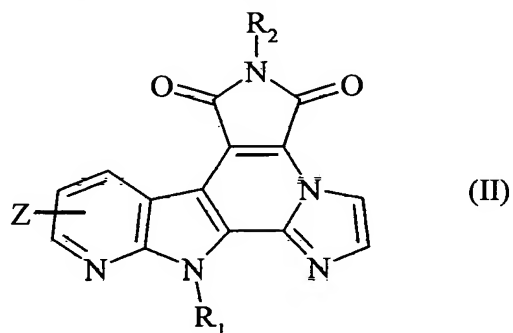
10 wherein  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $W_1$  and  $Z$  are as defined for formula (I), their enantiomers, diastereoisomers and also addition salts thereof with a pharmaceutically acceptable acid or base.

**11-** Compounds of formula (I) according to any one of claims 1 to 3 and 10, characterised in that they represent compounds of formula (IH):



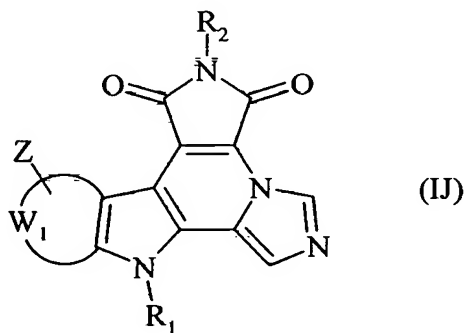
wherein  $R_1$ ,  $R_2$  and  $Z$  are as defined for formula (I), their enantiomers, diastereoisomers and also addition salts thereof with a pharmaceutically acceptable acid or base.

**12-** Compounds of formula (I) according to any one of claims 1 to 3 and 10, characterised in that they represent compounds of formula (II):



wherein  $R_1$ ,  $R_2$  and  $Z$  are as defined for formula (I), their enantiomers, diastereoisomers and also addition salts thereof with a pharmaceutically acceptable acid or base.

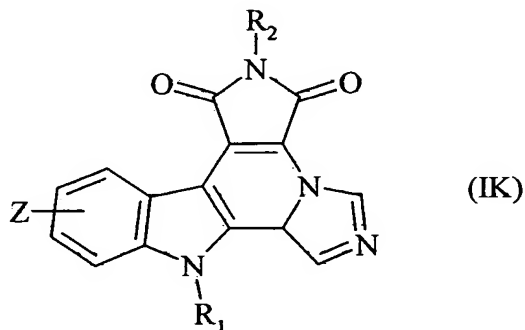
**13-** Compounds of formula (I) according to any one of claims 1 to 3, characterised in that they represent compounds of formula (IJ):



wherein  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $W_1$  and  $Z$  are as defined for formula (I), their enantiomers, diastereoisomers and also addition salts thereof with a pharmaceutically acceptable acid or

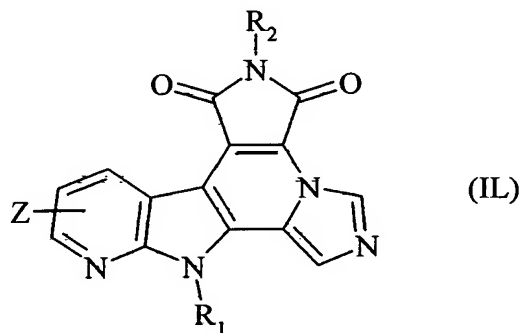
base.

**14-** Compounds of formula (I) according to any one of claims 1 to 3 and 13, characterised in that they represent compounds of formula (IK):



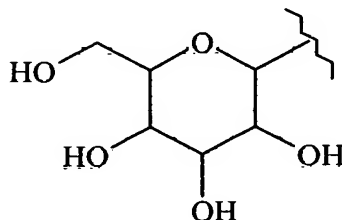
5 wherein  $R_1$ ,  $R_2$  and  $Z$  are as defined for formula (I), their enantiomers, diastereoisomers and also addition salts thereof with a pharmaceutically acceptable acid or base.

**15-** Compounds of formula (I) according to any one of claims 1 to 3 and 13, characterised in that they represent compounds of formula (IL):



10 wherein  $R_1$ ,  $R_2$  and  $Z$  are as defined for formula (I), their enantiomers, diastereoisomers and also addition salts thereof with a pharmaceutically acceptable acid or base.

**16-** Compounds of formula (I) according to any one of claims 1 to 15, characterised in that  $R_1$  represents a hydrogen atom or a glucopyranosyl group of the formula:



their enantiomers, diastereoisomers and also addition salts thereof with a pharmaceutically acceptable acid or base.

17- Compounds of formula (I) according to any one of claims 1 to 16, characterised in that  $R_2$  represents a hydrogen atom or a linear or branched ( $C_1$ - $C_6$ )alkyl group, their enantiomers, diastereoisomers and also addition salts thereof with a pharmaceutically acceptable acid or base.

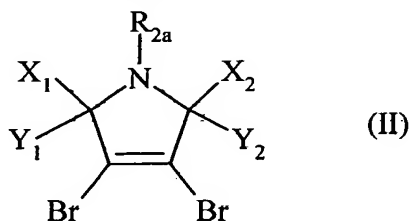
18- Compounds of formula (I) according to any one of claims 1 to 17, characterised in that  $R_6$  represents a hydrogen atom, their enantiomers, diastereoisomers and also addition salts thereof with a pharmaceutically acceptable acid or base.

19- Compounds of formula (I) which are:

- pyrrolo[3',4':5,6]indolizino[8,7-b]indole-1,3[2*H*,8*H*]-dione,
- 11-bromopyrrolo[3',4':5,6]indolizino[8,7-b]indole-1,3[2*H*,8*H*]-dione,
- 11-chloropyrrolo[3',4':5,6]indolizino[8,7-b]indole-1,3[2*H*,8*H*]-dione,
- imidazo[2',1':6,1]pyrrolo[3',4':4,5]pyrido[2,3-b]indole-1,3(2*H*,8*H*)-dione,

their enantiomers, diastereoisomers and also addition salts thereof with a pharmaceutically acceptable acid or base.

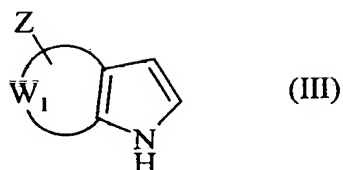
20- Process for the preparation of compounds of formula (I) according to claim 1, characterised in that there is used as starting material a compound of formula (II):



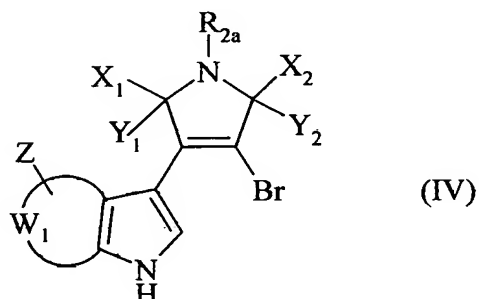
wherein  $R_{2a}$  represents a hydrogen atom or a methyl group and  $X_1$ ,  $Y_1$ ,  $X_2$  and  $Y_2$  are as defined for formula (I),

which compound of formula (II) is treated with an alkylmagnesium halide in the presence of a compound of formula (III):



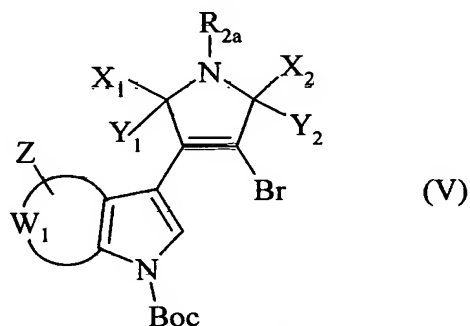


wherein  $W_1$  and  $Z$  are as defined for formula (I), to yield a compound of formula (IV):



wherein  $R_{2a}$ ,  $X_1$ ,  $Y_1$ ,  $X_2$ ,  $Y_2$ ,  $W_1$  and  $Z$  are as defined hereinbefore,

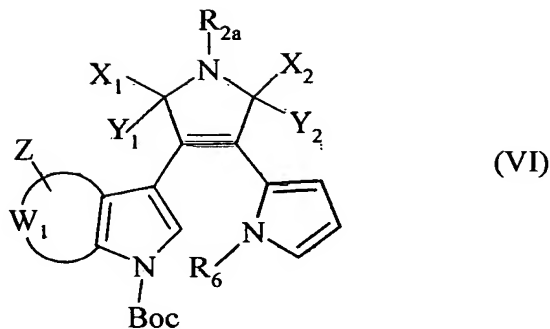
5 which compound of formula (IV) is reacted with di-*tert*-butyl dicarbonate in the presence of 4-dimethylaminopyridine to yield a compound of formula (V):



wherein Boc represents a *tert*-butylcarbonyloxy group and  $R_{2a}$ ,  $X_1$ ,  $Y_1$ ,  $X_2$ ,  $Y_2$ ,  $W_1$  and  $Z$  are as defined hereinbefore,

10 which compound of formula (V) is;

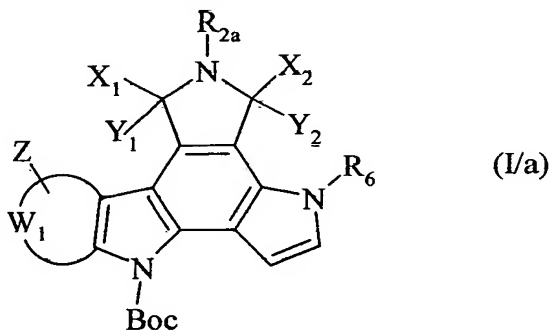
• either treated with an alkylmagnesium halide in the presence of a pyrrolyl compound to yield a compound of formula (VI):



wherein  $R_6$  is as defined for formula (I) and Boc,  $R_{2a}$ ,  $X_1$ ,  $Y_1$ ,  $X_2$ ,  $Y_2$ ,  $W_1$  and  $Z$  are as defined hereinbefore,

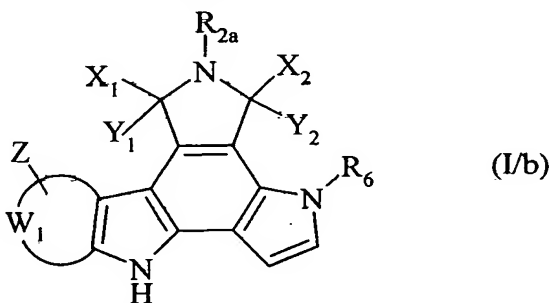
which compound of formula (VI) is:

- 5        \* either irradiated with a halogen lamp to yield a compound of formula (I/a), which is a particular case of the compounds of formula (I):



wherein Boc,  $R_6$ ,  $R_{2a}$ ,  $X_1$ ,  $Y_1$ ,  $X_2$ ,  $Y_2$ ,  $W_1$  and  $Z$  are as defined hereinbefore,

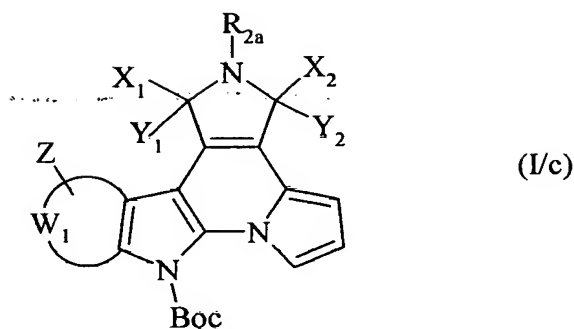
- 10        which compound of formula (I/a) is optionally treated with formic acid to yield a compound of formula (I/b), which is a particular case of the compounds of formula (I):



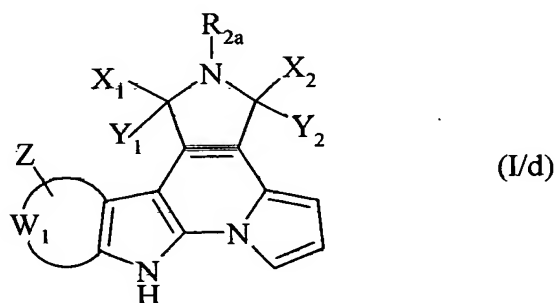
wherein Boc,  $R_6$ ,  $R_{2a}$ ,  $X_1$ ,  $Y_1$ ,  $X_2$ ,  $Y_2$ ,  $W_1$  and  $Z$  are as defined hereinbefore,

\* or treated with palladium black in the particular case where  $R_6$  represents a hydrogen atom, to yield a compound of formula (I/c), which is a particular case of the

compounds of formula (I):

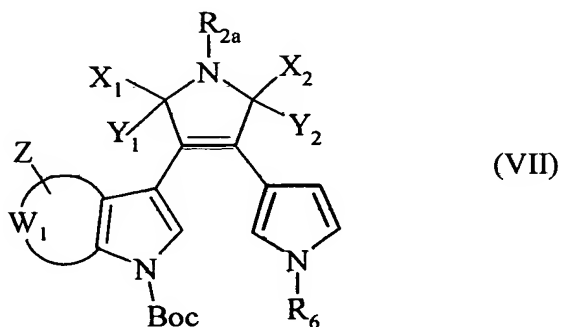


wherein Boc, R<sub>2a</sub>, X<sub>1</sub>, Y<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, Y<sub>2</sub>, W<sub>1</sub> and Z are as defined hereinbefore, which compound of formula (I/c) is optionally subjected to the same reaction conditions as the compound of formula (I/a) to yield a compound of formula (I/d), which is a particular case of the compounds of formula (I):



wherein R<sub>2a</sub>, X<sub>1</sub>, Y<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, Y<sub>2</sub>, W<sub>1</sub> and Z are as defined hereinbefore,

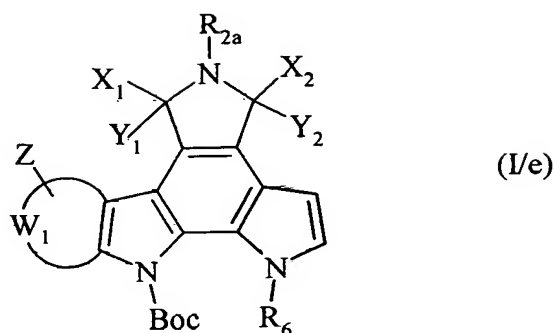
• or treated with lithium hexamethyldisilazane in the presence of a pyrrolyl compound to yield a compound of formula (VII):



wherein Boc, R<sub>6</sub>, R<sub>2a</sub>, X<sub>1</sub>, Y<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, Y<sub>2</sub>, W<sub>1</sub> and Z are as defined hereinbefore,

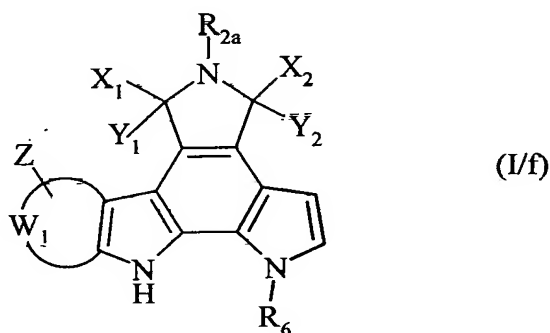
which compound of formula (VII) is irradiated with a halogen lamp, in an apolar and aprotic solvent, to yield a compound of formula (I/e), which is a particular case of the

compounds of formula (I):



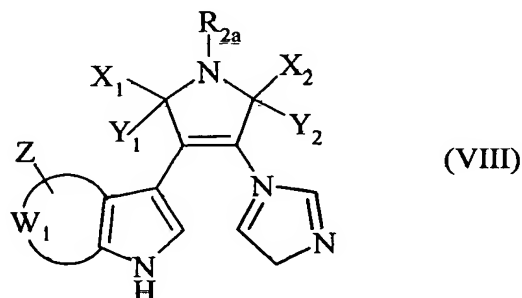
wherein Boc, R<sub>6</sub>, R<sub>2a</sub>, X<sub>1</sub>, Y<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, Y<sub>2</sub>, W<sub>1</sub> and Z are as defined hereinbefore,

which compound of formula (I/e) is optionally subjected to the same reaction conditions as the compound of formula (I/a) to yield a compound of formula (I/f), which is a particular case of the compounds of formula (I):



wherein R<sub>6</sub>, R<sub>2a</sub>, X<sub>1</sub>, Y<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, Y<sub>2</sub>, W<sub>1</sub> and Z are as defined hereinbefore,

• or treated with an alkylmagnesium halide in the presence of imidazole to yield a compound of formula (VIII):

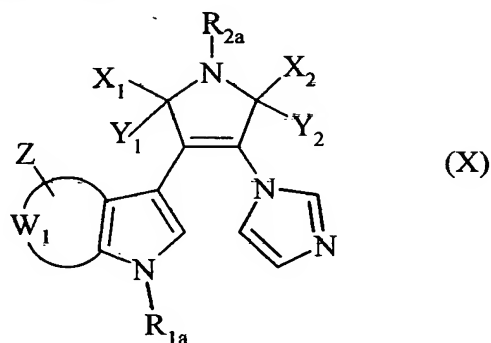


wherein R<sub>2a</sub>, X<sub>1</sub>, Y<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, Y<sub>2</sub>, W<sub>1</sub> and Z are as defined hereinbefore,

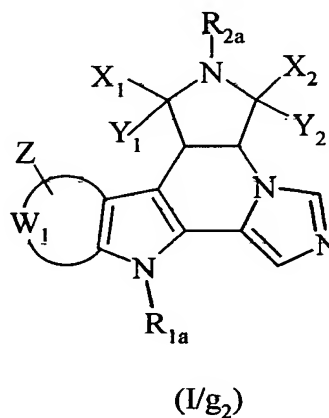
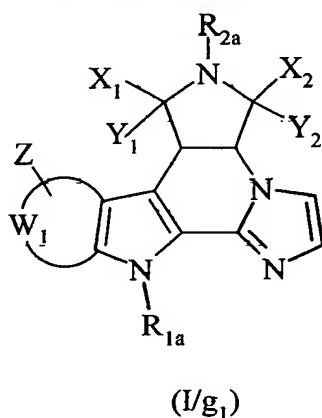
which compound of formula (VIII) is treated with a compound of formula (IX):



wherein  $R_{1a}$ , which is other than a hydrogen atom, has the same definition as  $R_1$  in formula (I) and G represents a hydroxy group or a leaving group, to yield a compound of formula (X):

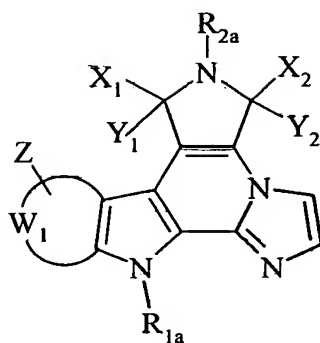
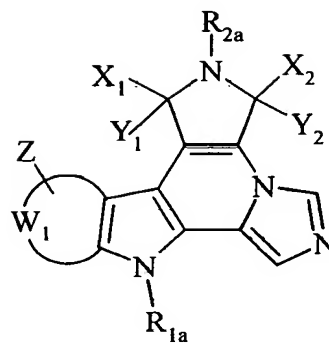


- 5 wherein  $R_{1a}$ ,  $R_{2a}$ ,  $X_1$ ,  $Y_1$ ,  $X_2$ ,  $Y_2$ ,  $W_1$  and  $Z$  are as defined hereinbefore, which compounds of formula (X) are irradiated with a halogen lamp to yield compounds of formulae (I/g<sub>1</sub>) and (I/g<sub>2</sub>), which are particular cases of the compounds of formula (I):



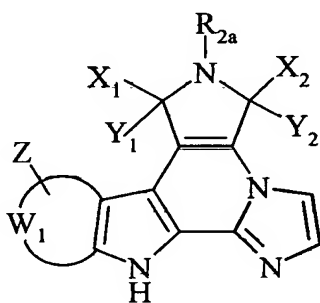
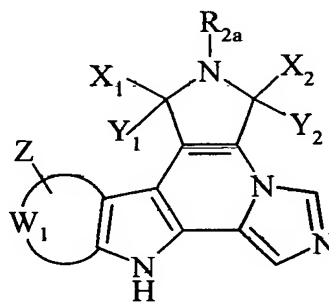
wherein  $R_{1a}$ ,  $R_{2a}$ ,  $X_1$ ,  $Y_1$ ,  $X_2$ ,  $Y_2$ ,  $W_1$  and  $Z$  are as defined hereinbefore,

- 10 which compounds of formulae (I/g<sub>1</sub>) and (I/g<sub>2</sub>) are optionally treated with manganese dioxide to yield compounds of formulae (I/h<sub>1</sub>) and (I/h<sub>2</sub>), which are particular cases of the compounds of formula (I):

(I/h<sub>1</sub>)(I/h<sub>2</sub>)

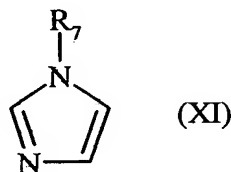
wherein R<sub>1a</sub>, R<sub>2a</sub>, X<sub>1</sub>, Y<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, Y<sub>2</sub>, W<sub>1</sub> and Z are as defined hereinbefore,

which compounds of formulae (I/h<sub>1</sub>) and (I/h<sub>2</sub>) are optionally subjected to the same reaction conditions as the compound of formula (I/a), in the particular case where R<sub>1a</sub> represents a *tert*-butylcarbonyloxy group, to yield compounds of formulae (I/i<sub>1</sub>) and (I/i<sub>2</sub>), which are particular cases of the compounds of formula (I):

(I/i<sub>1</sub>)(I/i<sub>2</sub>)

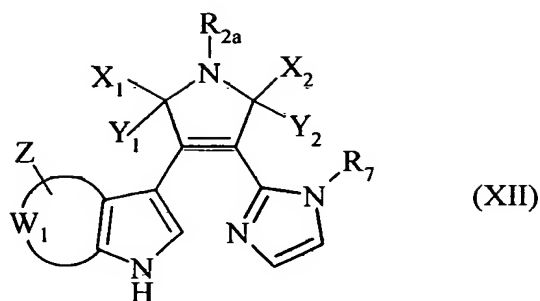
wherein R<sub>2a</sub>, X<sub>1</sub>, Y<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, Y<sub>2</sub>, W<sub>1</sub> and Z are as defined hereinbefore,

• or treated with an alkylmagnesium halide in the presence of an imidazolyl compound (XI);



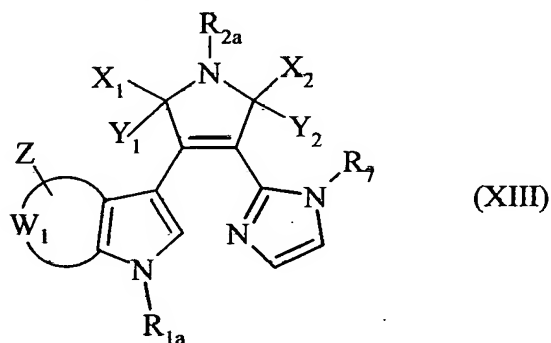
(XI)

wherein R<sub>7</sub> represents a secondary-amine-protecting group known to the person skilled in the art, to yield a compound of formula (XII):



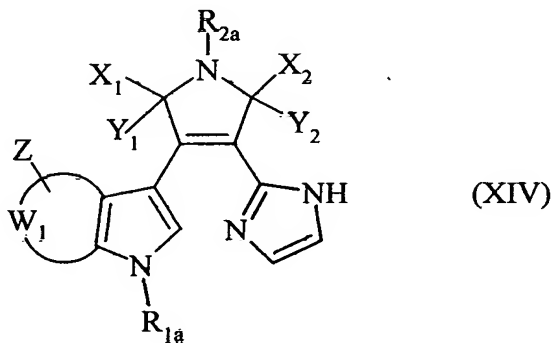
wherein  $R_{2a}$ ,  $R_7$ ,  $X_1$ ,  $Y_1$ ,  $X_2$ ,  $Y_2$ ,  $W_1$  and  $Z$  are as defined hereinbefore,

which compound of formula (XII) is subjected to the same reaction conditions as the compound of formula (VIII) to yield a compound of formula (XIII):



wherein  $R_{1a}$ ,  $R_{2a}$ ,  $R_7$ ,  $X_1$ ,  $Y_1$ ,  $X_2$ ,  $Y_2$ ,  $W_1$  and  $Z$  are as defined hereinbefore,

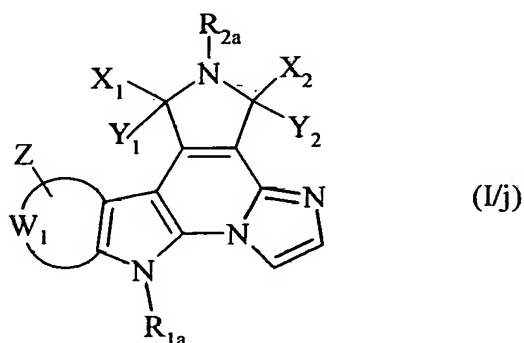
in which compound of formula (XIII) the imidazolyl ring is deprotected by conventional methods of organic synthesis known to the person skilled in the art to yield a compound of formula (XIV):



wherein  $R_{1a}$ ,  $R_{2a}$ ,  $X_1$ ,  $Y_1$ ,  $X_2$ ,  $Y_2$ ,  $W_1$  and  $Z$  are as defined hereinbefore,

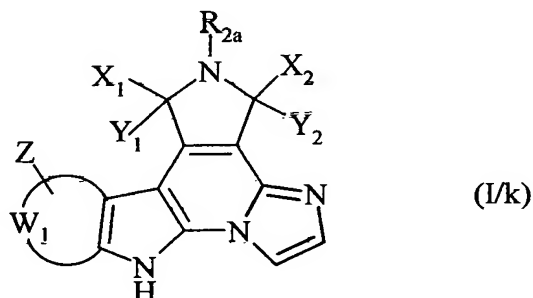
which compound of formula (XIV) is treated with palladium black to yield a compound of

formula (I/j), which is a particular case of the compounds of formula (I):



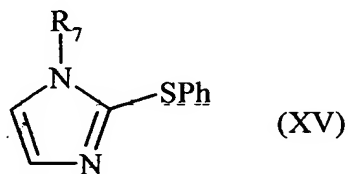
wherein  $R_{1a}$ ,  $R_{2a}$ ,  $X_1$ ,  $Y_1$ ,  $X_2$ ,  $Y_2$ ,  $W_1$  and  $Z$  are as defined hereinbefore,

which compound of formula (I/j) is optionally subjected to the same reaction conditions as  
 5 the compounds of formula (I/h) to yield a compound of formula (I/k), which is a particular case of the compounds of formula (I):



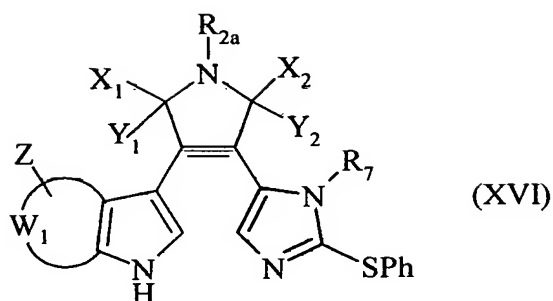
wherein  $R_{2a}$ ,  $X_1$ ,  $Y_1$ ,  $X_2$ ,  $Y_2$ ,  $W_1$  and  $Z$  are as defined hereinbefore,

• or treated with an alkylmagnesium halide in the presence of an imidazolyl  
 10 compound (XV):



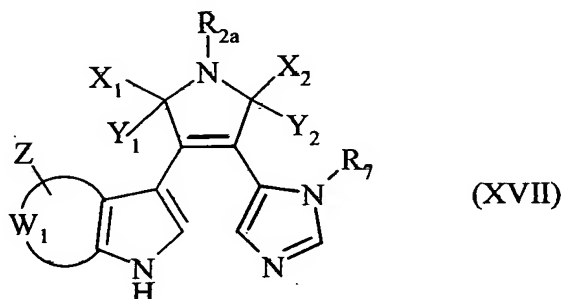
wherein  $R_7$  is as defined hereinbefore, to yield a compound of formula (XVI):





wherein  $R_{2a}$ ,  $R_7$ ,  $X_1$ ,  $Y_1$ ,  $X_2$ ,  $Y_2$ ,  $W_1$  and  $Z$  are as defined hereinbefore,

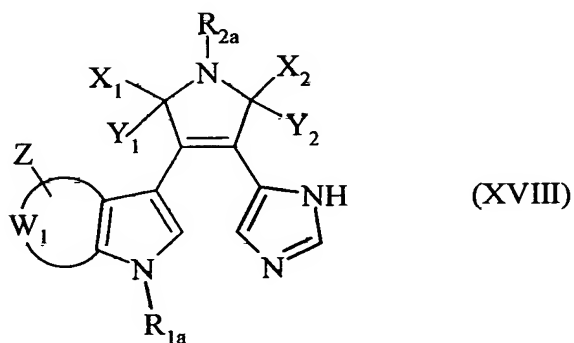
which compound of formula (XVI) is treated with Raney nickel to yield a compound of formula (XVII):



5

wherein  $R_{2a}$ ,  $R_7$ ,  $X_1$ ,  $Y_1$ ,  $X_2$ ,  $Y_2$ ,  $W_1$  and  $Z$  are as defined hereinbefore,

which compound of formula (XVII) is subjected in succession to the same reaction conditions as the compounds of formulae (XII) and (XIII) to yield a compound of formula (XVIII):

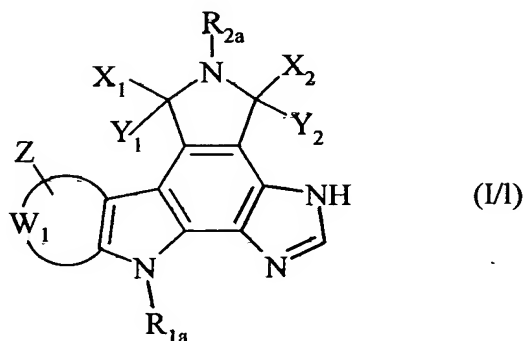


10

wherein  $R_{1a}$ ,  $R_{2a}$ ,  $X_1$ ,  $Y_1$ ,  $X_2$ ,  $Y_2$ ,  $W_1$  and  $Z$  are as defined hereinbefore,

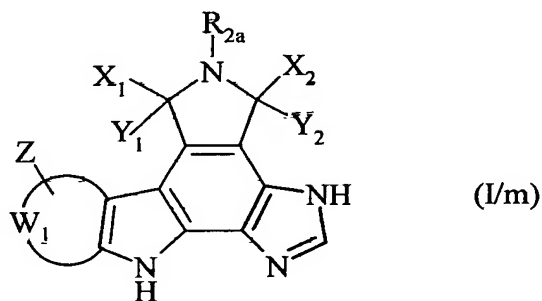
which compound of formula (XVIII) is:

\* either irradiated with a halogen lamp in the presence of palladium-on-carbon to yield a compound of formula (I/l), which is a particular case of the compounds of formula (I):



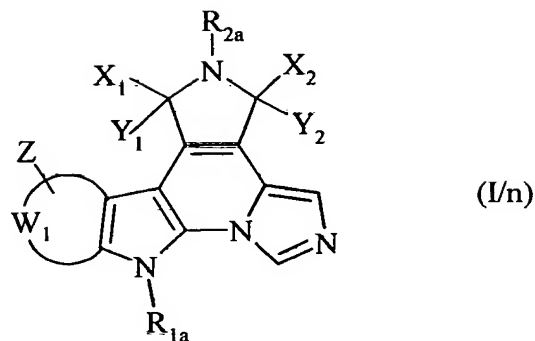
5      wherein  $R_{1a}$ ,  $R_{2a}$ ,  $X_1$ ,  $Y_1$ ,  $X_2$ ,  $Y_2$ ,  $W_1$  and  $Z$  are as defined hereinbefore,

which compound of formula (I/l) is optionally subjected to the same reaction conditions as the compounds of formula (I/h) to yield the compounds of formula (I/m), which are a particular case of the compounds of formula (I):



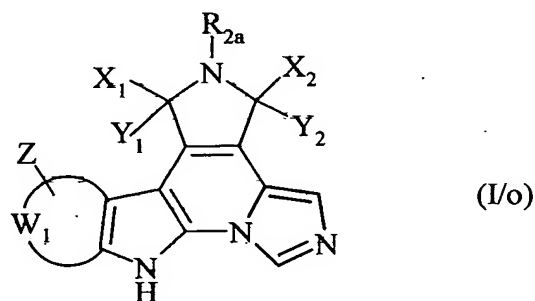
10      wherein  $R_{2a}$ ,  $X_1$ ,  $Y_1$ ,  $X_2$ ,  $Y_2$ ,  $W_1$  and  $Z$  are as defined hereinbefore,

\* or subjected to the same reaction conditions as the compound of formula (XIV) to yield the compounds of formula (I/n), which are a particular case of the compounds of formula (I):



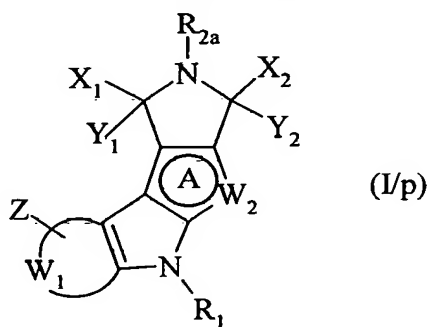
wherein  $R_{1a}$ ,  $R_{2a}$ ,  $X_1$ ,  $Y_1$ ,  $X_2$ ,  $Y_2$ ,  $W_1$  and  $Z$  are as defined hereinbefore,

which compounds of formula (I/n) are optionally subjected to the same reaction conditions as the compounds of formula (I/l) to yield the compounds of formula (I/o), which are a particular case of the compounds of formula (I):



wherein  $R_{2a}$ ,  $X_1$ ,  $Y_1$ ,  $X_2$ ,  $Y_2$ ,  $W_1$  and  $Z$  are as defined hereinbefore,

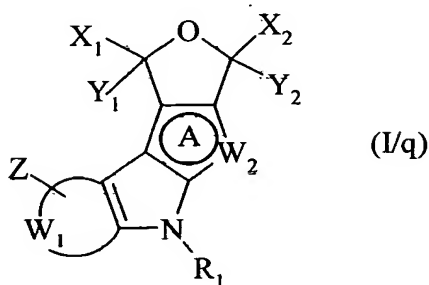
the compounds of formulae (I/a) to (I/o) constituting the compounds of formula (I/p):



wherein  $A$ ,  $R_1$ ,  $R_{2a}$ ,  $X_1$ ,  $Y_1$ ,  $X_2$ ,  $Y_2$ ,  $W_1$  and  $Z$  are as defined hereinbefore,

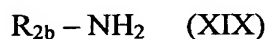
which compound of formula (I/p) is optionally treated with aqueous sodium hydroxide and then placed in the presence of hydrochloric acid to yield a compound of formula (I/q),

which is a particular case of the compounds of formula (I):

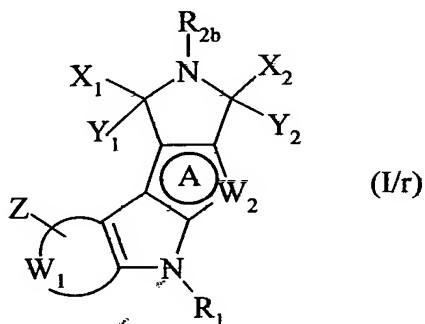


wherein A, R<sub>1</sub>, X<sub>1</sub>, Y<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, Y<sub>2</sub>, W<sub>1</sub>, W<sub>2</sub> and Z are as defined hereinbefore,

which compound of formula (I/q) is optionally treated with a compound of formula (XIX):



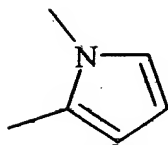
wherein R<sub>2b</sub>, which is other than a hydrogen atom and a methyl group, is as defined for R<sub>2</sub> in formula (I), to yield a compound of formula (I/r), which is a particular case of the compounds of formula (I):



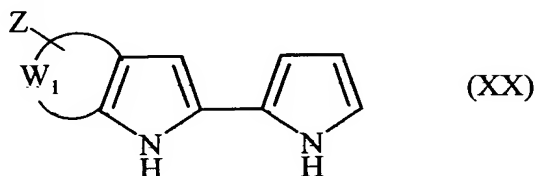
wherein A, R<sub>1</sub>, R<sub>2b</sub>, X<sub>1</sub>, Y<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, Y<sub>2</sub>, W<sub>1</sub>, W<sub>2</sub> and Z are as defined hereinbefore,

which compounds of formulae (I/a) to (I/r) constitute the totality of the compounds of formula (I), which are purified, where necessary, according to conventional purification techniques, which may be separated, if desired, into their different isomers according to a conventional separation technique, and which are converted, if desired, into their addition salts with a pharmaceutically acceptable acid or base.

**21-** Process for the preparation of compounds of formula (I) according to claim 1 wherein W<sub>2</sub> has the particular definition:

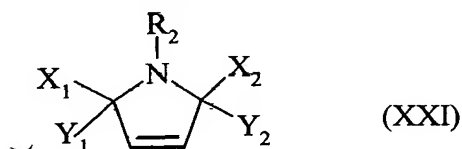


can be prepared starting from a compound of formula (XX):



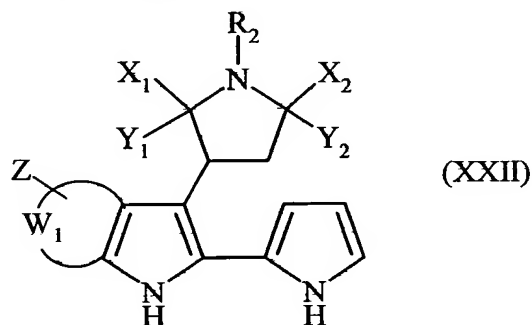
wherein  $W_1$  and  $Z$  are as defined for formula (I),

5 which compounds of formula (XX) are reacted with a compound of formula (XXI):



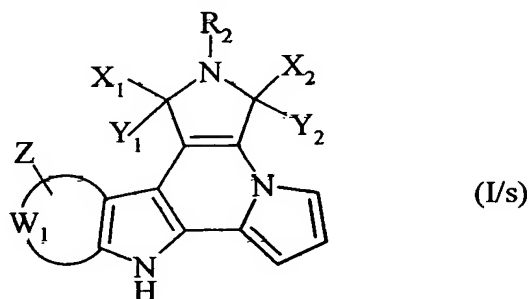
wherein  $R_2$ ,  $X_1$ ,  $Y_1$ ,  $X_2$  and  $Y_2$  are as defined for formula (I),

to yield a compound of formula (XXII):



10 wherein  $R_2$ ,  $X_1$ ,  $Y_1$ ,  $X_2$ ,  $Y_2$ ,  $W_1$  and  $Z$  are as defined hereinbefore,

which compound of formula (XXII) is treated with palladium-on-carbon to yield a compound of formula (I/s), which is a particular case of the compounds of formula (I):



wherein  $R_2$ ,  $X_1$ ,  $Y_1$ ,  $X_2$ ,  $Y_2$ ,  $W_1$  and  $Z$  are as defined hereinbefore,

which compound of formula (I/s) is purified, where necessary, according to conventional purification techniques, may be separated, if desired, into its different isomers according to a conventional separation technique and is converted, if desired, into its addition salts with a pharmaceutically acceptable acid or base.

- 5     **22**- Pharmaceutical compositions comprising as active ingredient at least one compound of formula (I) according to any one of claims 1 to 19, alone or in combination with one or more inert, non-toxic, pharmaceutically acceptable excipients or carriers.

**23**- Pharmaceutical compositions according to claim 22 for use as medicaments in the treatment of cancers.

received 04/11/02

**INPI NATIONAL INSTITUTE  
FOR INDUSTRIAL PROPERTY**

**PATENTS DEPARTMENT**

26bis, rue de Saint Pétersbourg 75800 Paris Cedex 08  
Tel.: 01 53 04 53 04 Fax: 01 42 93 59 30

**PATENT OF INVENTION  
UTILITY CERTIFICATE**

Intellectual Property Code - Book VI

**DECLARATION OF INVENTORSHIP**

Page No. 1 /3

(if the applicant is not the inventor or not the only inventor)

This form is to be completed legibly in black ink

Your references for this file (optional)		29859	
NATIONAL REGISTRATION NO.		0212846	
TITLE OF THE INVENTION (maximum 200 characters or spaces) New pyrrolo[3,4-c]carbazole and pyrido[2,3-b]pyrrolo[3,4-e]indole compounds, a process for their preparation and pharmaceutical compositions containing them			
APPLICANT(S): LES LABORATOIRES SERVIER 12, place de La Défense 92415 COURBEVOIE Cedex FRANCE			
DESIGNATE(S) AS INVENTOR(S) : (Indicate at the top right-hand side "Page No. 1/1". If there are more than three inventors, use an identical form and number each page indicating the total number of pages).			
Name		PRUDHOMME	
Forenames		Michelle	
Address	Street	1, rue de Billom	
	Postal code and town	63000	CLERMONT-FERRAND
Belonging company (optional)			
Name		HUGON	
Forenames		Bernadette	
Address	Street	Espace Neyron 30, rue Villeneuve	
	Postal code and town	63000	CLERMONT-FERRAND
Belonging company (optional)			
Name		ANIZON	
Forenames		Fabrice	
Address	Street	2, chemin des vignes	
	Postal code and town	63720	ENNEZAT
Belonging company (optional)			
DATE AND SIGNATURE(S) OF THE APPLICANT(S) OR OF THE AUTHORISED AGENT (Name and position of signatory) 16 October 2002 (signature)  Sabine WENGER, Patent Agent			

Law No. 78-17 of 6 January 1978 relating to information processing, data files and rights applies to the responses made on this form. It guarantees right of access to and correction of the data concerning you at the INPI.

received 04/11/02

**INPI NATIONAL INSTITUTE  
FOR INDUSTRIAL PROPERTY**

**PATENTS DEPARTMENT**

28bis, rue de Saint Pétersbourg 75800 Paris Cedex 08  
Tel.: 01 53 04 53 04 Fax: 01 42 93 59 30

**PATENT OF INVENTION  
UTILITY CERTIFICATE**

Intellectual Property Code - Book VI

**DECLARATION OF INVENTORSHIP**

Page No. 2 /3

(if the applicant is not the inventor or not the only inventor)

This form is to be completed legibly in black ink

Your references for this file (optional)		29859	
NATIONAL REGISTRATION NO.		0212846	
TITLE OF THE INVENTION (maximum 200 characters or spaces) New pyrrolo[3,4-c]carbazole and pyrido[2,3-b]pyrrolo[3,4-e]indole compounds, a process for their preparation and pharmaceutical compositions containing them			
APPLICANT(S): LES LABORATOIRES SERVIER 12, place de La Défense 92415 COURBEVOIE Cedex FRANCE			
DESIGNATE(S) AS INVENTOR(S) : (Indicate at the top right-hand side "Page No. 1/1". If there are more than three inventors, use an identical form and number each page indicating the total number of pages).			
Name		HICKMAN	
Forenames		John	
Address	Street	136, rue de Tocqueville	
	Postal code and town	75017	PARIS
Belonging company (optional)			
Name		PIERRE	
Forenames		Alain	
Address	Street	9, chemin des bois Janeaudes	
	Postal code and town	78580	LES ALLUETS LE ROI
Belonging company (optional)			
Name		GOLSTEYN	
Forenames		Roy	
Address	Street	100, rue de Pontoise	
	Postal code and town	78780	MAURECOURT
Belonging company (optional)			
DATE AND SIGNATURE(S) OF THE APPLICANT(S) OR OF THE AUTHORISED AGENT (Name and position of signatory) 16 October 2002 (signature)  Sabine WENGER, Patent Agent			

Law No. 78-17 of 6 January 1978 relating to information processing, data files and rights applies to the responses made on this form. It guarantees right of access to and correction of the data concerning you at the INPI.



received 04/11/02

**INPI NATIONAL INSTITUTE  
FOR INDUSTRIAL PROPERTY**

**PATENTS DEPARTMENT**

26bis, rue de Saint Pétersbourg 75800 Paris Cedex 08  
Tel.: 01 53 04 53 04 Fax: 01 42 93 59 30

**PATENT OF INVENTION  
UTILITY CERTIFICATE**

Intellectual Property Code - Book VI

**DECLARATION OF INVENTORSHIP**

Page No. 3 /3

(if the applicant is not the inventor or not the only inventor)

This form is to be completed legibly in black ink

Your references for this file (optional)		29859	
NATIONAL REGISTRATION NO.		0212846	
TITLE OF THE INVENTION (maximum 200 characters or spaces) New pyrrolo[3,4-c]carbazole and pyrido[2,3-b]pyrrolo[3,4-e]indole compounds, a process for their preparation and pharmaceutical compositions containing them			
APPLICANT(S): LES LABORATOIRES SERVIER 12, place de La Défense 92415 COURBEVOIE Cedex FRANCE			
DESIGNATE(S) AS INVENTOR(S) : (Indicate at the top right-hand side "Page No. 1/1". If there are more than three inventors, use an identical form and number each page indicating the total number of pages).			
Name		RENARD	
Forenames		Pierre	
Address	Street	3, avenue du parc	
	Postal code and town	78150	LE CHESNAY
Belonging company (optional)			
Name		PFEIFFER	
Forenames		Bruno	
Address	Street	47, rue Ernest Renan	
	Postal code and town	95320	SAINT LEU LA FORET
Belonging company (optional)			
Name			
Forenames			
Address	Street		
	Postal code and town		
Belonging company (optional)			
DATE AND SIGNATURE(S) OF THE APPLICANT(S) OR OF THE AUTHORISED AGENT (Name and position of signatory) 16 October 2002 (signature)  Sabine WENGER, Patent Agent			

Law No. 78-17 of 6 January 1978 relating to information processing, data files and rights applies to the responses made on this form. It guarantees right of access to and correction of the data concerning you at the INPI.



Rec'd PCT/PTO

MAILED 19 DEC 2003

13 APR 2005

WIPO

PCT

PCT/FR03/03021  
10/531620

# BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION

## COPIE OFFICIELLE

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

Fait à Paris, le 21 JUL. 2003

Pour le Directeur général de l'Institut  
national de la propriété industrielle  
Le Chef du Département des brevets

### DOCUMENT DE PRIORITÉ

PRÉSENTÉ OU TRANSMIS  
CONFORMÉMENT À LA  
RÈGLE 17.1.a) OU b)

Martine PLANCHE

INSTITUT  
NATIONAL DE  
LA PROPRIÉTÉ  
INDUSTRIELLE

SIÈGE  
26 bis, rue de Saint Petersburg  
75800 PARIS cedex 08  
Téléphone : 33 (0)1 53 04 53 04  
Télécopie : 33 (0)1 53 04 45 23  
www.inpi.fr

BEST AVAILABLE COPY



26 bis, rue de Saint Pétersbourg  
75800 Paris Cedex 08  
Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 94 86 54

# BREVET D'INVENTION

## CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI



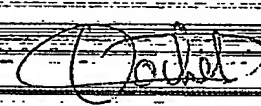
N° 11354\*01

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE 1/2

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

08 540 W / 260899

<b>REMISE EN DÉLIVRANCE</b> DATE <b>16 OCT 2002</b> LIEU <b>75 INPI PARIS</b> N° D'ENREGISTREMENT <b>0212846</b> NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI DATE DE DÉPÔT ATTRIBUÉE <b>16 OCT. 2002</b> PAR L'INPI		<b>1</b> <b>NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE</b> <b>À QUI LA CORRESPONDANCE DOIT ÊTRE ADRESSÉE</b>  LES LABORATOIRES SERVIER Direction Brevets 12, place de La Défense 92415 COURBEVOIE Cedex	
<b>Vos références pour ce dossier</b> (facultatif) 29859			
<b>Confirmation d'un dépôt par télécopie</b> <input type="checkbox"/> N° attribué par l'INPI à la télécopie			
<b>2 NATURE DE LA DEMANDE</b>		<b>Cochez l'une des 4 cases suivantes</b>	
Demande de brevet		<input checked="" type="checkbox"/>	
Demande de certificat d'utilité		<input type="checkbox"/>	
Demande divisionnaire		<input type="checkbox"/>	
Demande de brevet initiale		N°	Date
ou demande de certificat d'utilité initiale		N°	Date
Transformation d'une demande de brevet européen		<input type="checkbox"/>	Date
Demande de brevet initiale		N°	Date
<b>3 TITRE DE L'INVENTION</b> (200 caractères ou espaces maximum) Nouveaux dérivés de pyrrolo[3,4-c]carbazole et de pyrido[2,3-b]pyrrolo[3,4-e]indole, leur procédé de préparation et les compositions pharmaceutiques qui les contiennent.			
<b>4 DÉCLARATION DE PRIORITÉ</b> <b>OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE</b> <b>LA DATE DE DÉPÔT D'UNE</b> <b>DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE</b>		Pays ou organisation Date N° Pays ou organisation Date N° Pays ou organisation Date N° <input type="checkbox"/> S'il y a d'autres priorités, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»	
<b>5 DEMANDEUR</b>		<input type="checkbox"/> S'il y a d'autres demandeurs, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»	
Nom ou dénomination sociale		LES LABORATOIRES SERVIER	
Prénoms			
Forme juridique			
N° SIREN		. . . . .	
Code APE-NAF		. . . .	
Adresse	Rue	12, place de La Défense	
	Code postal et ville	92415	COURBEVOIE Cedex
Pays		FRANCE	
Nationalité		FRANCAISE	
N° de téléphone (facultatif)		01.55.72.60.00	
N° de télécopie (facultatif)		01.55.72.72.13	
Adresse électronique (facultatif)			

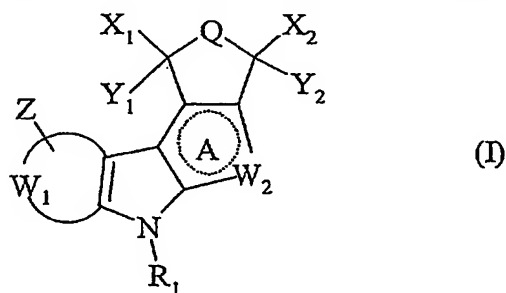
REMISE EN RÉGLES DATE <b>16 OCT 2002</b> LIEU <b>75 INPI PARIS</b> N° D'ENREGISTREMENT <b>0212846</b> NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI		Réservé à l'INPI		DB 540 W / 260899	
<b>Vos références pour ce dossier :</b> <i>(facultatif)</i>			29859		
<b>6 MANDATAIRE</b>					
Nom			WENGER		
Prénom			Sabine		
Cabinet ou Société			LES LABORATOIRES SERVIER		
N° de pouvoir permanent et/ou de lien contractuel					
Adresse		Rue	12, place de La Défense		
		Code postal et ville	92415	COURBEVOIE Cedex	
N° de téléphone <i>(facultatif)</i>			01.55.72.60.00		
N° de télécopie <i>(facultatif)</i>			01.55.72.72.13		
Adresse électronique <i>(facultatif)</i>					
<b>7 INVENTEUR (S)</b>					
Les inventeurs sont les demandeurs			<input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non Dans ce cas fournir une désignation d'inventeur(s) séparée		
<b>8 RAPPORT DE RECHERCHE</b>			Uniquement pour une demande de brevet (y compris division et transformation)		
Établissement immédiat ou établissement différé			<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>		
Paiement échelonné de la redevance			Paiement en trois versements, uniquement pour les personnes physiques <input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non		
<b>9 RÉDUCTION DU TAUX DES REDEVANCES</b>			Uniquement pour les personnes physiques <input type="checkbox"/> Requisé pour la première fois pour cette invention (joindre un avis de non-imposition) <input checked="" type="checkbox"/> Requisé antérieurement à ce dépôt (joindre une copie de la décision d'admission pour cette invention ou indiquer sa référence)		
Indiquez le nombre de pages jointes					
<b>10 SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE</b> (Nom et qualité du signataire)			<b>VISA DE LA PRÉFECTURE OU DE L'INPI</b>		
Sabine WENGER, Ingénieur Brevets					

La présente invention concerne de nouveaux dérivés de pyrrolo[3,4-c]carbazole et de pyrido[2,3-b]pyrrolo[3,4-e]indole, leur procédé de préparation et les compositions pharmaceutiques qui les contiennent.

Les besoins de la thérapeutique anticancéreuse exigent le développement constant de nouveaux agents antiprolifératifs, dans le but d'obtenir à la fois des médicaments plus actifs et mieux tolérés. Les composés de la présente invention présentent notamment des propriétés anti-tumorales, les rendant ainsi utiles dans le traitement des cancers.

Les demandes de brevets WO 95/07910 et WO 96/04906 décrivent des dérivés d'indole et les revendiquent d'une part pour leur activité antivirale et d'autre part pour le traitement et la prévention de la resténose. Les demandes de brevet WO00/47583, WO 97/21677 et WO 96/11933 présentent des dérivés de cyclopenta[g]pyrrolo[3,4-e]indole fusionnés par la partie indole et la partie cyclopentène des dérivés, à un système cyclique aromatique ou non aromatique, et comportant éventuellement des hétéroatomes. Ces composés possèdent des activités pharmacologiques les rendant notamment utiles dans le traitement du cancer. La demande de brevet WO 01/85686 décrit des dérivés de pyrrolo[3,4-c]carbazole utiles dans le traitement des maladies neurodégénératives, des inflammations, de l'ischémie et du cancer.

Plus particulièrement, la présente invention concerne les composés de formule (I) :



dans laquelle :

- A représente un cycle à 6 sommets saturé, partiellement ou totalement insaturé pouvant éventuellement conférer un caractère aromatique au cycle,

- Z représente un groupement de formule U-V dans laquelle :

✓ U représente une liaison simple ou une chaîne alkylène ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifiée, éventuellement substituée par un ou plusieurs groupements, identiques ou différents, choisis parmi halogène et hydroxy, et/ou contenant éventuellement une ou plusieurs insaturations,

✓ V représente un groupement choisi parmi atome d'hydrogène, d'halogène, groupement cyano, nitro, azido, alkyle ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié, aryle, arylalkyle ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié, hydroxy, alkoxy ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié, aryloxy, arylalkoxy ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié, formyle, carboxy, aminocarbonyl,  $NR_3R_4$ ,  $-C(O)-T_1$ ,  $-C(O)-NR_3-T_1$ ,  $-NR_3-C(O)-T_1$ ,  $-O-C(O)-T_1$ ,  $-C(O)-O-T_1$ ,  $-O-T_2-NR_3R_4$ ,  $-O-T_2-OR_3$ ,  $-O-T_2-CO_2R_3$ ,  $-NR_3-T_2-NR_3R_4$ ,  $-NR_3-T_2-OR_3$ ,  $-NR_3-T_2-CO_2R_3$ , ou  $-S(O)_t-R_3$ ,

dans lesquels :

⇒  $R_3$  et  $R_4$ , identiques ou différents, représentent chacun un groupement choisi parmi atome d'hydrogène, groupement alkyle ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié, aryle, ou arylalkyle ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié, ou

$R_3+R_4$  forment ensemble, avec l'atome d'azote qui les portent, un hétérocycle de 5 à 10 atomes, monocyclique ou bicyclique, saturé, contenant éventuellement au sein du système cyclique un second hétéroatome choisi parmi oxygène et azote, et étant éventuellement substitué par un groupement choisi parmi alkyle ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié, aryle, arylalkyle ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié, hydroxy, alkoxy ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié, amino, monoalkylamino ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié, ou dialkylamino ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié,

⇒  $T_1$  représente un groupement choisi parmi alkyle ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié, éventuellement substituée par un groupement choisi parmi  $OR_3$ ,  $NR_3R_4$ ,  $CO_2R_3$ ,  $C(O)R_3$  et  $C(O)NR_3R_4$  dans lesquels  $R_3$  et  $R_4$  sont tels que définis

précédemment, aryle, arylalkyle ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié, ou une chaîne alkényle ( $C_2-C_6$ ) linéaire ou ramifiée éventuellement substituée par un groupement choisi

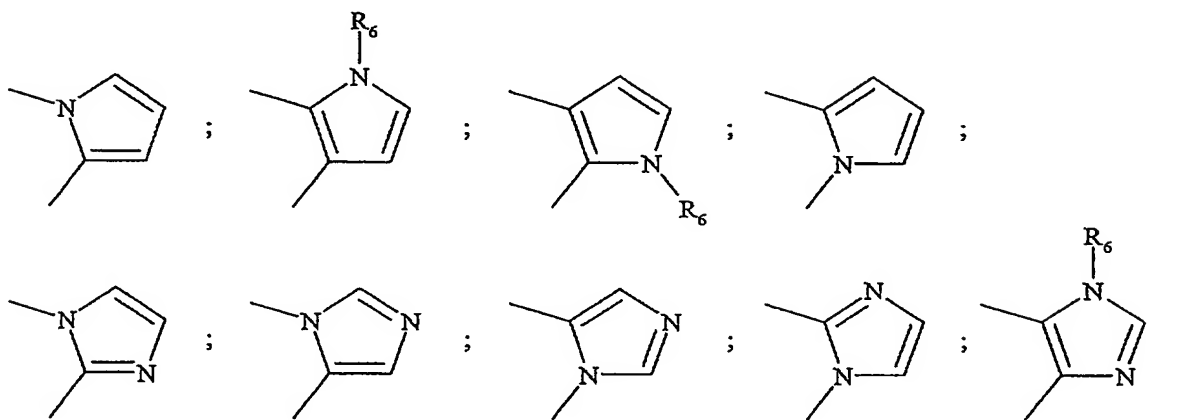
parmi  $OR_3$ ,  $NR_3R_4$ ,  $CO_2R_3$ ,  $C(O)R_3$  et  $C(O)NR_3R_4$  dans lesquels  $R_3$  et  $R_4$  sont tels que définis précédemment

⇒  $T_2$  représente une chaîne alkylène ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifiée,

⇒ t représente un entier compris entre 0 et 2 inclus,

- $W_1$  représente, avec les atomes de carbone auxquels il est lié, un groupement phényle ou un groupement pyridinyle,

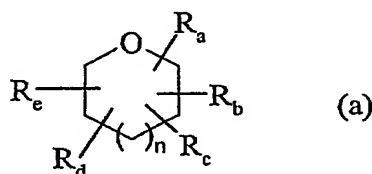
- $W_2$  représente un groupement choisi parmi :



- 5 dans lesquelles  $R_6$  représente un groupement choisi parmi atome d'hydrogène, groupement alkyle ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié, aryle, arylalkyle ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié, cycloalkyle, cycloalkylalkyle ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié,  $-OR_3$ ,  $-NR_3R_4$ ,  $-O-T_2-NR_3R_4$ ,  $-NR_3-T_2-NR_3R_4$ , hydroxyalkylamino ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié, di(hydroxyalkyl)amino ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié,  $-C(O)-R_3$ ,  $-NH-C(O)-R_3$ , et une chaîne alkylène ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifiée, éventuellement substituée par un ou plusieurs groupements, identiques ou différents,
- 10 choisis parmi atomes d'halogène, groupements cyano, nitro,  $-OR_3$ ,  $-NR_3R_4$ ,  $-CO_2R_3$ ,  $-C(O)R_3$ , hydroxyalkylamino ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié, di(hydroxyalkyl)amino ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié, ou  $-C(O)-NHR_3$ , les groupements  $R_3$ ,  $R_4$  et  $T_2$  ayant les mêmes significations que précédemment,
- 15
- $X_1$  représente un groupement choisi parmi atome d'hydrogène, groupement hydroxy, alkoxy ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié, mercapto, et alkylthio ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié,
  - $Y_1$  représente un atome d'hydrogène, ou
  - $X_1$  et  $Y_1$  forment ensemble, avec l'atome de carbone qui les porte, un groupement carbonyle ou thiocarbonyle,
- 20
- $X_2$  représente un groupement choisi parmi atome d'hydrogène, groupement hydroxy, alkoxy ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié, mercapto, et alkylthio ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié,

- $Y_2$  représente un atome d'hydrogène, ou
- $X_2$  et  $Y_2$  forment ensemble, avec l'atome de carbone qui les porte, un groupement carbonyle ou thiocarbonyle;

- $R_1$  représente un groupement choisi parmi atome d'hydrogène, groupement alkyle ( $C_1$ - $C_6$ ) linéaire ou ramifié éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements hydroxy, alkoxy ( $C_1$ - $C_6$ ) linéaire ou ramifié, hydroxyalkoxy ( $C_1$ - $C_6$ ) linéaire ou ramifié, ou un groupement de formule (a) :



dans laquelle :

- ✓  $R_a$ ,  $R_b$ ,  $R_c$  et  $R_d$  identiques ou différents, indépendamment l'un de l'autre, représentent chacun une liaison ou un groupement choisi parmi atome d'hydrogène, atome d'halogène, groupement hydroxy, alkoxy ( $C_1$ - $C_6$ ) linéaire ou ramifié, aryloxy, arylalkoxy ( $C_1$ - $C_6$ ) linéaire ou ramifié, alkyle ( $C_1$ - $C_6$ ) linéaire ou ramifié, arylalkyle ( $C_1$ - $C_6$ ) linéaire ou ramifié, aryle,  $-NR_3R_4$  dans lequel  $R_3$  et  $R_4$  sont tels que définis précédemment, azido,  $-N=NR_3$  (dans lequel  $R_3$  est tel que défini précédemment), et  $-O-C(O)-R_5$  dans lequel  $R_5$  représente un groupement alkyle ( $C_1$ - $C_6$ ) linéaire ou ramifié (éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements choisis parmi halogène, hydroxy, amino, alkylamino ( $C_1$ - $C_6$ ) linéaire ou ramifié, et dialkylamino ( $C_1$ - $C_6$ ) linéaire ou ramifié), aryle, arylalkyle ( $C_1$ - $C_6$ ) linéaire ou ramifié, cycloalkyle, ou hétérocycloalkyle,

~~$R_a$  représente un groupement méthylène ( $-CH_2-$ ) ou un groupement de formule  $U_1$  dans laquelle  $U_1$  représente une liaison simple ou un groupement méthylène, et  $R_b$  est tel que défini précédemment,~~

- ✓  $n$  prend la valeur 0 ou 1,

étant entendu que le groupement de formule (a) est lié à l'atome d'azote par  $R_a$ ,  $R_b$ ,  $R_c$ ,  $R_d$  ou  $R_e$ ,

étant entendu que lorsque  $W_1$  représente, avec les atomes de carbone auxquels il est lié, un groupement phényle alors,



- Q représente un groupement choisi parmi atome d'oxygène ou un groupement  $\text{NR}_2$  dans lequel  $\text{R}_2$  représente un groupement alkyle ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ) linéaire ou ramifié, aryle, arylalkyle ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ) linéaire ou ramifié, cycloalkyle, cycloalkylalkyle ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ) linéaire ou ramifié,  $-\text{OR}_3$ ,  $-\text{NR}_3\text{R}_4$ ,  $-\text{O-T}_2\text{-NR}_3\text{R}_4$ ,  $-\text{NR}_3\text{-T}_2\text{-NR}_3\text{R}_4$ , hydroxyalkylamino ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ) linéaire ou ramifié, di(hydroxyalkyl)amino ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ) linéaire ou ramifié,  $-\text{C(O)-R}_3$ ,  $-\text{NH-C(O)-R}_3$ , ou une chaîne alkylène ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ) linéaire ou ramifié, éventuellement substituée par un ou plusieurs groupements, identiques ou différents, choisis parmi atomes d'halogène, groupements cyano, nitro,  $-\text{OR}_3$ ,  $-\text{NR}_3\text{R}_4$ ,  $-\text{CO}_2\text{R}_3$ ,  $-\text{C(O)R}_3$ , hydroxyalkylamino ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ) linéaire ou ramifié, di(hydroxyalkyl)amino ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ) linéaire ou ramifié, ou  $-\text{C(O)-NHR}_3$ , les groupements  $\text{R}_3$ ,  $\text{R}_4$  et  $\text{T}_2$  ayant les mêmes significations que précédemment,

étant aussi entendu que lorsque  $\text{W}_1$  représente avec les atomes de carbone auxquels il est lié, un groupement pyridinyle alors,

- Q représente un groupement choisi parmi atome d'oxygène ou un groupement  $\text{NR}_2$  dans lequel  $\text{R}_2$  représente un groupement choisi parmi atome d'hydrogène, groupement alkyle ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ) linéaire ou ramifié, aryle, arylalkyle ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ) linéaire ou ramifié, cycloalkyle, cycloalkylalkyle ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ) linéaire ou ramifié,  $-\text{OR}_3$ ,  $-\text{NR}_3\text{R}_4$ ,  $-\text{O-T}_2\text{-NR}_3\text{R}_4$ ,  $-\text{NR}_3\text{-T}_2\text{-NR}_3\text{R}_4$ , hydroxyalkylamino ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ) linéaire ou ramifié, di(hydroxyalkyl)amino ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ) linéaire ou ramifié,  $-\text{C(O)-R}_3$ ,  $-\text{NH-C(O)-R}_3$ , et une chaîne alkylène ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ) linéaire ou ramifié, éventuellement substituée par un ou plusieurs groupements, identiques ou différents, choisis parmi atomes d'halogène, groupements cyano, nitro,  $-\text{OR}_3$ ,  $-\text{NR}_3\text{R}_4$ ,  $-\text{CO}_2\text{R}_3$ ,  $-\text{C(O)R}_3$ , hydroxyalkylamino ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ) linéaire ou ramifié, di(hydroxyalkyl)amino ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ) linéaire ou ramifié, ou  $-\text{C(O)-NHR}_3$ , les groupements  $\text{R}_3$ ,  $\text{R}_4$  et  $\text{T}_2$  ayant les mêmes significations que précédemment,

leurs énantiomères, diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable,

étant entendu que par aryle, on comprend un groupement phényle, naphtyle, dihydronaphtyle, tétrahydronaphtyle, indényle ou indanyle, chacun de ces groupements étant éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements, identiques ou différents,

choisis parmi halogène, alkyle ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié, trihalogénoalkyle ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié, hydroxy, alkoxy ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié, et amino éventuellement substitué par un ou deux groupements alkyle ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié.

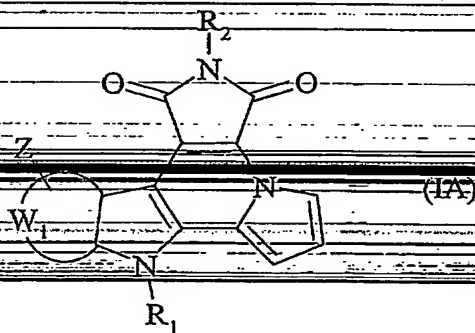
5 Parmi les acides pharmaceutiquement acceptables, on peut citer à titre non limitatif les acides chlorhydrique, bromhydrique, sulfurique, phosphonique, acétique, trifluoroacétique, lactique, pyruvique, malonique, succinique, glutarique, fumarique, tartrique, maléïque, citrique, ascorbique, oxalique, méthane sulfonique, camphorique, etc...

Parmi les bases pharmaceutiquement acceptables, on peut citer à titre non limitatif l'hydroxyde de sodium, l'hydroxyde de potassium, la triéthylamine, la tertbutylamine, etc...

10 Les composés préférés de l'invention sont ceux pour lesquels  $X_1$  et  $Y_1$  forment ensemble, avec l'atome de carbone qui le porte, un groupement carbonyle, et  $X_2$  et  $Y_2$  forment ensemble avec l'atome de carbone qui les porte, un groupement carbonyle.

D'une façon intéressante, le groupement Q préféré selon l'invention est le groupement  $NR_2$ , dans lequel  $R_2$  est tel que défini dans la formule (I).

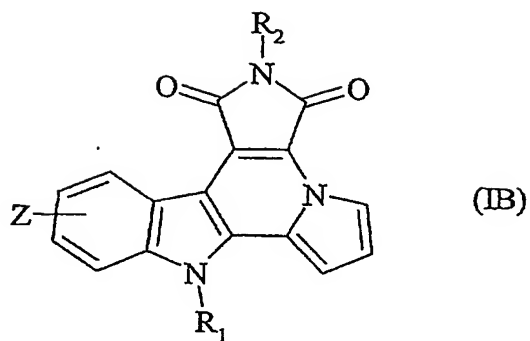
15 Selon une variante avantageuse, les composés préférés de l'invention sont les composés de formule (I) répondant plus particulièrement à la formule (IA) :



dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $W_1$  et  $Z$  sont tels que définis dans la formule (I).

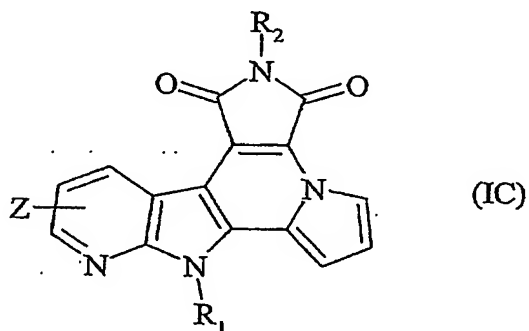
~~Selon une deuxième variante avantageuse, les composés préférés de l'invention sont les~~

20 composés de formule (I) répondant plus particulièrement à la formule (IB) :



dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$  et  $Z$  sont tels que définis dans la formule (I).

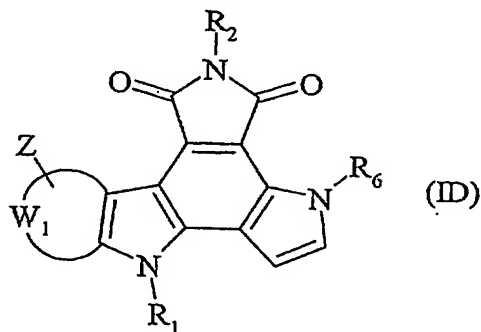
Selon une troisième variante avantageuse, les composés préférés de l'invention sont les composés de formule (I) répondant plus particulièrement à la formule (IC) :



5

dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$  et  $Z$  sont tels que définis dans la formule (I).

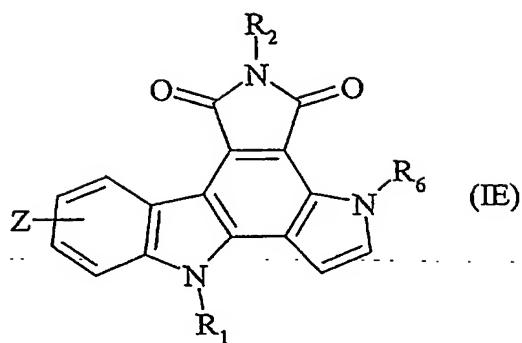
Selon une quatrième variante avantageuse, les composés préférés de l'invention sont les composés de formule (I) répondant plus particulièrement à la formule (ID) :



10

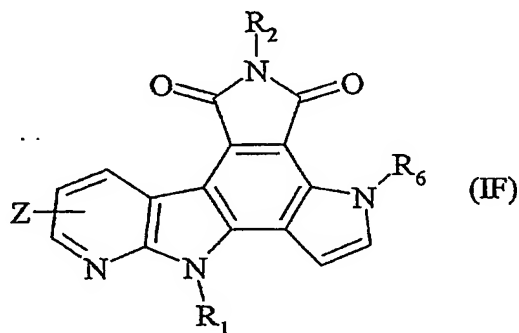
dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_6$ ,  $W_1$  et  $Z$  sont tels que définis dans la formule (I).

Selon une cinquième variante avantageuse, les composés préférés de l'invention sont les composés de formule (I) répondant plus particulièrement à la formule (IE) :



dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_6$  et  $Z$  sont tels que définis dans la formule (I).

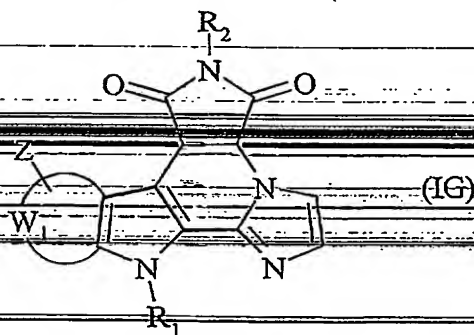
Selon une sixième variante avantageuse, les composés préférés de l'invention sont les composés de formule (I) répondant plus particulièrement à la formule (IF) :



5

dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_6$  et  $Z$  sont tels que définis dans la formule (I).

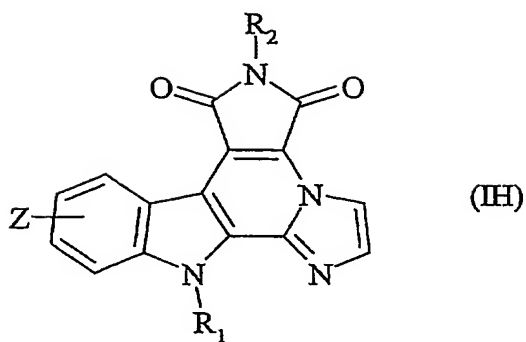
Selon une septième variante avantageuse, les composés préférés de l'invention sont les composés de formule (I) répondant plus particulièrement à la formule (IG) :



10

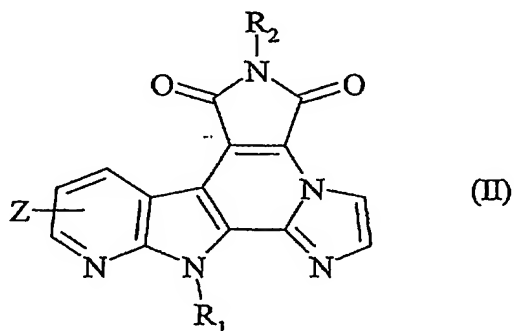
dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $W_1$  et  $Z$  sont tels que définis dans la formule (I).

Selon une huitième variante avantageuse, les composés préférés de l'invention sont les composés de formule (I) répondant plus particulièrement à la formule (IH) :



dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$  et  $Z$  sont tels que définis dans la formule (I).

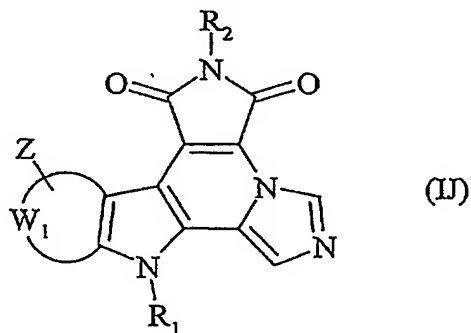
Selon une neuvième variante avantageuse, les composés préférés de l'invention sont les composés de formule (I) répondant plus particulièrement à la formule (II) :



5

dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$  et  $Z$  sont tels que définis dans la formule (I).

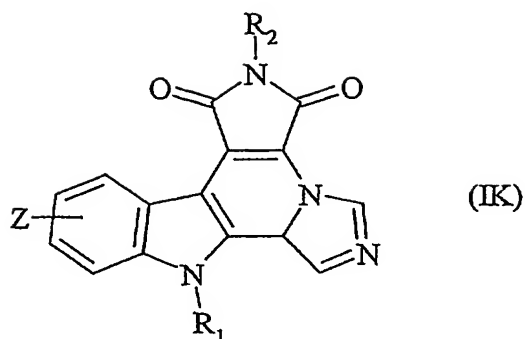
Selon une dixième variante avantageuse, les composés préférés de l'invention sont les composés de formule (I) répondant plus particulièrement à la formule (IJ) :



10

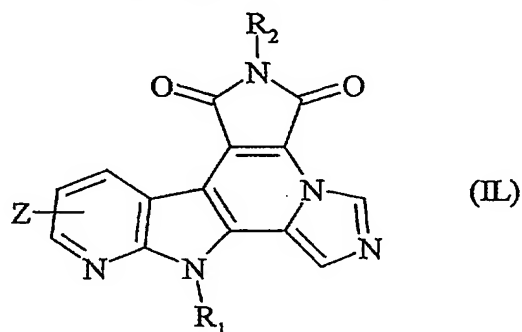
dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $W_1$  et  $Z$  sont tels que définis dans la formule (I).

Selon une onzième variante avantageuse, les composés préférés de l'invention sont les composés de formule (I) répondant plus particulièrement à la formule (IK) :



dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$  et  $Z$  sont tels que définis dans la formule (I).

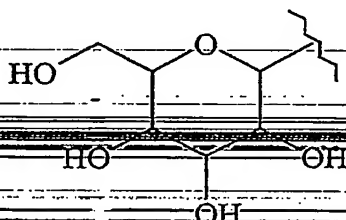
Selon une douzième variante avantageuse, les composés préférés de l'invention sont les composés de formule (I) répondant plus particulièrement à la formule (IL) :



5

dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$  et  $Z$  sont tels que définis dans la formule (I).

D'une façon avantageuse, le groupement  $R_1$  préféré selon l'invention est l'atome d'hydrogène et le groupement glucopyranosyl de formule



10 D'une façon intéressante, le groupement  $R_2$  préféré selon l'invention est l'atome d'hydrogène et le groupement alkyle ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié.

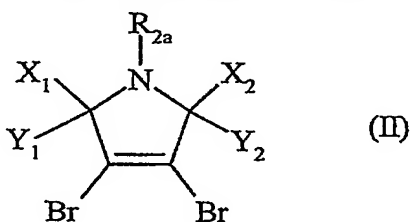
D'une façon avantageuse, le groupement  $R_6$  préféré selon l'invention est l'atome d'hydrogène.

Les composés préférés de l'invention sont le :

- pyrrolo[3',4':5,6]indolizino[8,7-b]indole-1,3[2*H*,8*H*]-dione,
- 11-bromopyrrolo[3',4':5,6]indolizino[8,7-b]indole-1,3[2*H*,8*H*]-dione,
- 11-chloropyrrolo[3',4':5,6]indolizino[8,7-b]indole-1,3[2*H*,8*H*]-dione,
- 5 ➤ imidazo[2',1':6,1]pyrrolo[3',4':4,5]pyrido[2,3-b]indole-1,3(2*H*,8*H*)-dione.

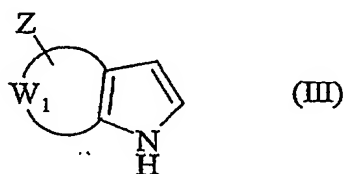
Les énantiomères, diastéréoisomères ainsi que les sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable des composés préférés font partie intégrante de l'invention.

10 La présente invention concerne aussi le procédé de préparation des composés de formule (I), caractérisé en ce qu'on utilise comme produit de départ un composé de formule (II) :

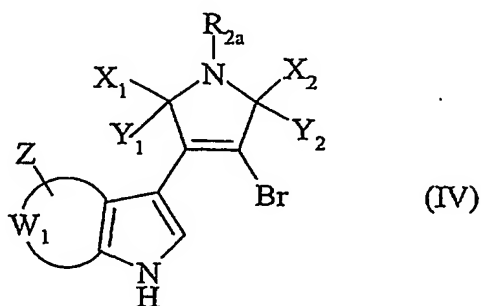


dans laquelle  $R_{2a}$  représente un atome d'hydrogène ou un groupement méthyle et,  $X_1$ ,  $Y_1$ ,  $X_2$  et  $Y_2$  sont tels que définis dans la formule (I),

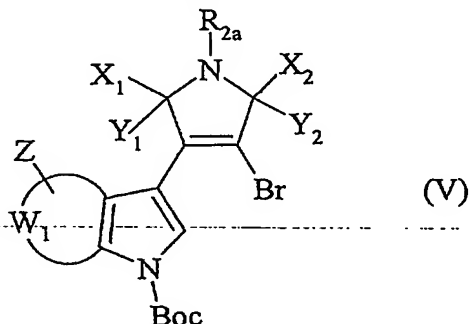
15 composé de formule (II) qui est traité par un halogénure d'alkylmagnésium en présence d'un composé de formule (III) :



dans laquelle  $W_1$  et  $Z$  sont tels que définis dans la formule (I), pour conduire au composé de formule (IV) :

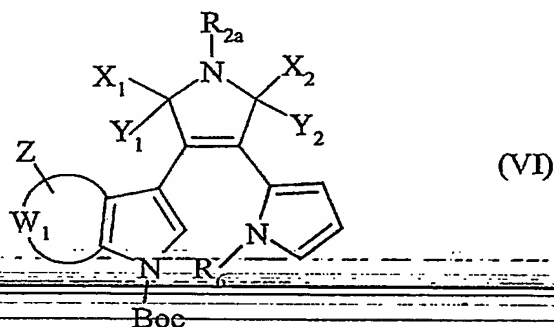


dans laquelle  $R_{2a}$ ,  $X_1$ ,  $Y_1$ ,  $X_2$ ,  $Y_2$ ,  $W_1$  et  $Z$  sont tels que définis précédemment, composé de formule (IV) qui est mis à réagir avec du di-*tert*-butyl-dicarbonate en présence de 4-diméthylaminopyridine pour conduire au composé de formule (V) :



5 dans laquelle Boc représente un groupement *tert*-butylcarbonyloxy et  $R_{2a}$ ,  $X_1$ ,  $Y_1$ ,  $X_2$ ,  $Y_2$ ,  $W_1$  et  $Z$  sont tels que définis précédemment, composé de formule (V) qui est :

® soit traité par un halogénure d'alkylmagnésium en présence d'un dérivé pyrrolylique pour conduire au composé de formule (VI) :



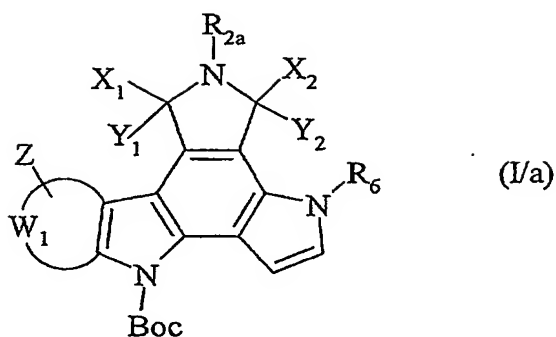
10 dans laquelle  $R_6$  est tel que défini dans la formule (I) et Boc,  $R_{2a}$ ,  $X_1$ ,  $Y_1$ ,  $X_2$ ,  $Y_2$ ,  $W_1$  et  $Z$  sont tels que définis précédemment,

composé de formule (VI) qui est

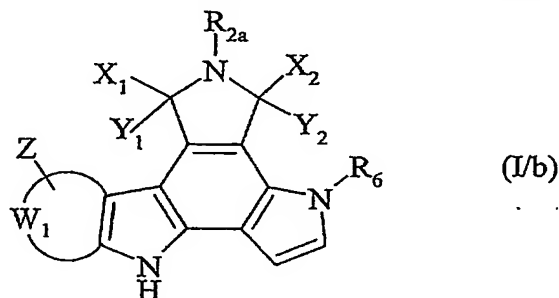
\* soit irradié par une lampe halogène pour conduire au composé de formule (I/a); cas

15 particulier des composés de formule (I) :



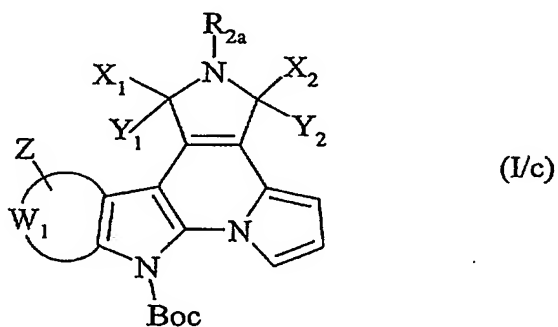


dans laquelle  $Boc$ ,  $R_6$ ,  $R_{2a}$ ,  $X_1$ ,  $Y_1$ ,  $X_2$ ,  $Y_2$ ,  $W_1$  et  $Z$  sont tels que définis précédemment, composé de formule (I/a) qui est éventuellement traité par de l'acide formique pour conduire au composé de formule (I/b), cas particulier des composés de formule (I) :

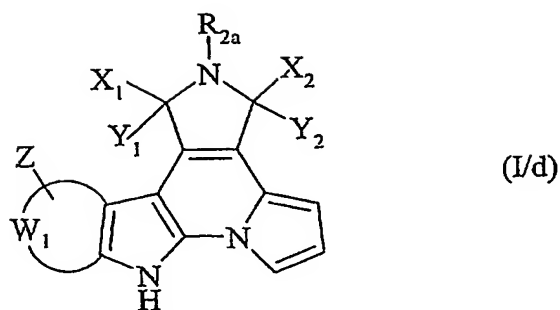


dans laquelle  $Boc$ ,  $R_6$ ,  $R_{2a}$ ,  $X_1$ ,  $Y_1$ ,  $X_2$ ,  $Y_2$ ,  $W_1$  et  $Z$  sont tels que définis précédemment,

\* soit traité par du palladium black dans le cas particulier où  $R_6$  représente un atome d'hydrogène, pour conduire au composé de formule (I/c), cas particulier des composés de formule (I) :

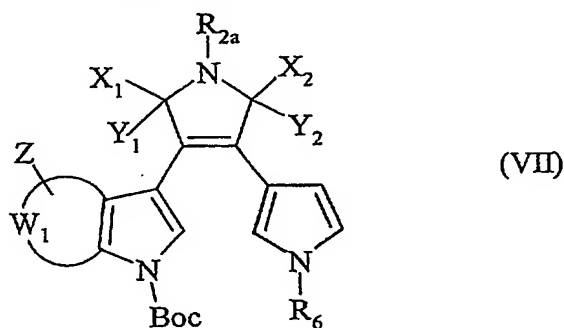


dans laquelle  $Boc$ ,  $R_{2a}$ ,  $X_1$ ,  $Y_1$ ,  $X_2$ ,  $Y_2$ ,  $W_1$  et  $Z$  sont tels que définis précédemment, composé de formule (I/c) qui est éventuellement soumis aux mêmes conditions de réaction que le composé de formule (I/a), pour conduire au composé de formule (I/d), cas particulier des composés de formule (I) :

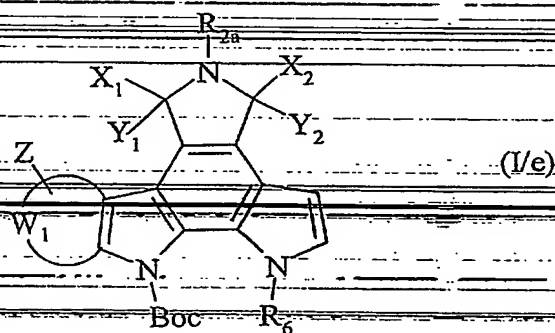


dans laquelle  $R_{2a}$ ,  $X_1$ ,  $Y_1$ ,  $X_2$ ,  $Y_2$ ,  $W_1$  et  $Z$  sont tels que définis précédemment,

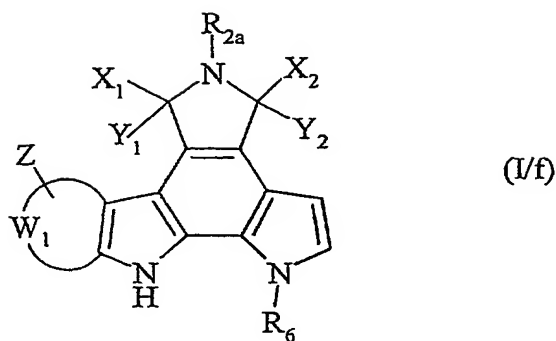
• soit traité par du lithium d'hexaméthylidisilazane en présence d'un dérivé pyrrolylique pour conduire au composé de formule (VII) :



5 dans laquelle Boc,  $R_6$ ,  $R_{2a}$ ,  $X_1$ ,  $Y_1$ ,  $X_2$ ,  $Y_2$ ,  $W_1$  et  $Z$  sont tels que définis précédemment, composé de formule (VII) qui est irradiée par une lampe halogène, dans un solvant apolaire et aprotique, pour conduire au composé de formule (I/e), cas particulier des composés de formule (I) :

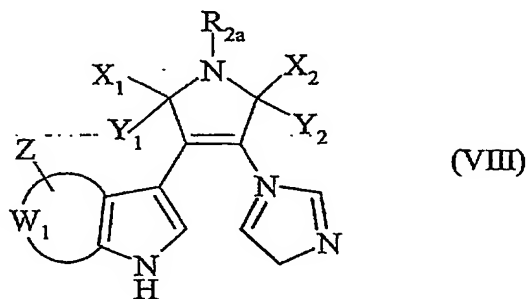


10 dans laquelle Boc,  $R_6$ ,  $R_{2a}$ ,  $X_1$ ,  $Y_1$ ,  $X_2$ ,  $Y_2$ ,  $W_1$  et  $Z$  sont tels que définis précédemment, composé de formule (I/e) qui est éventuellement soumis aux mêmes conditions de réaction que le composé de formule (I/a), pour conduire au composé de formule (I/f), cas particulier des composés de formule (I) :



dans laquelle  $R_6$ ,  $R_{2a}$ ,  $X_1$ ,  $Y_1$ ,  $X_2$ ,  $Y_2$ ,  $W_1$  et  $Z$  sont tels que définis précédemment,

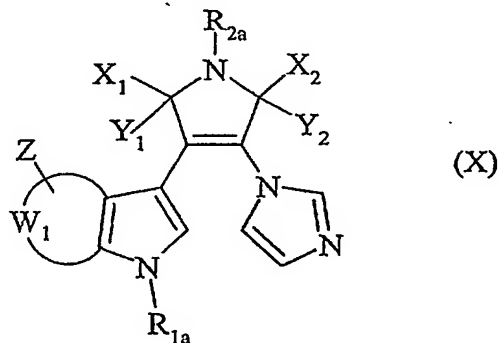
• soit traité par un halogénure d'alkylmagnésium en présence d'imidazole pour conduire au composé de formule (VIII) :



dans laquelle  $R_{2a}$ ,  $X_1$ ,  $Y_1$ ,  $X_2$ ,  $Y_2$ ,  $W_1$  et  $Z$  sont tels que définis précédemment, composé de formule (VIII) qui est traité par un composé de formule (IX) :

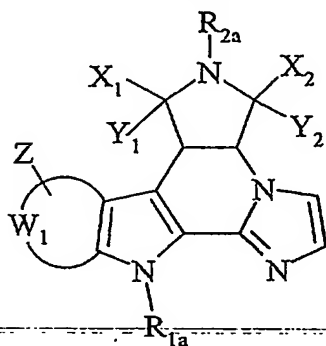


dans laquelle  $R_{1a}$ , différent de l'atome d'hydrogène, a la même définition que  $R_1$  dans la formule (I) et  $G$  représente un groupement hydroxy ou un groupement partant, pour conduire au composé de formule (X) :

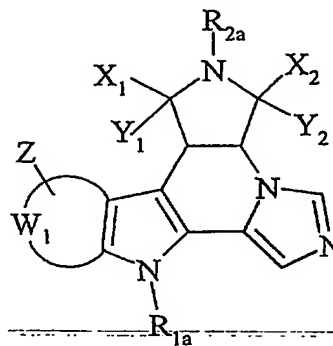


dans laquelle  $R_{1a}$ ,  $R_{2a}$ ,  $X_1$ ,  $Y_1$ ,  $X_2$ ,  $Y_2$ ,  $W_1$  et  $Z$  sont tels que définis précédemment, composés de formule (X) qui sont irradiés par une lampe halogène pour conduire aux

composés de formules (I/g<sub>1</sub>) et (I/g<sub>2</sub>), cas particulier des composés de formule (I) :



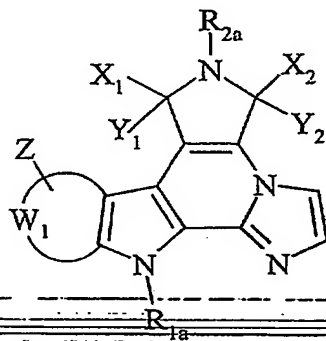
(I/g<sub>1</sub>)



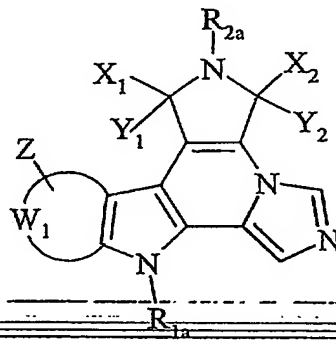
(I/g<sub>2</sub>)

dans lesquelles R<sub>1a</sub>, R<sub>2a</sub>, X<sub>1</sub>, Y<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, Y<sub>2</sub>, W<sub>1</sub> et Z sont tels que définis précédemment,

composés de formules (I/g<sub>1</sub>) et (I/g<sub>2</sub>) qui sont éventuellement traités par du dioxyde de manganèse pour conduire aux composés de formules (I/h<sub>1</sub>) et (I/h<sub>2</sub>), cas particulier de formule (I) :



(I/h<sub>1</sub>)



(I/h<sub>2</sub>)

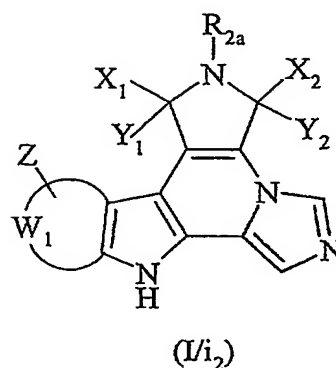
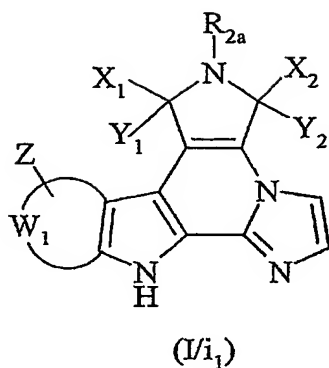
dans lesquelles R<sub>1a</sub>, R<sub>2a</sub>, X<sub>1</sub>, Y<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, Y<sub>2</sub>, W<sub>1</sub> et Z sont tels que définis précédemment,

composés de formules (I/h<sub>1</sub>) et (I/h<sub>2</sub>), qui sont éventuellement soumis aux mêmes

conditions de réaction que le composé de formule (I/a), dans le cas particulier où R<sub>1a</sub>

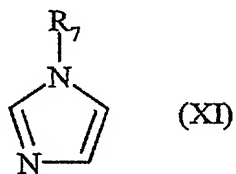
représente un groupement *tert*-butylcarbonyloxy, pour conduire aux composés de formules

(I/i<sub>1</sub>) et (I/i<sub>2</sub>), cas particuliers de composés de formule (I) :

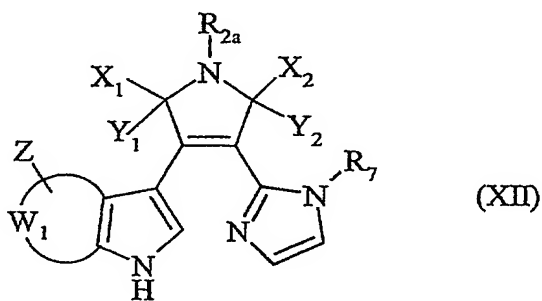


dans lesquelles  $R_{2a}$ ,  $X_1$ ,  $Y_1$ ,  $X_2$ ,  $Y_2$ ,  $W_1$  et  $Z$  sont tels que définis précédemment,

• soit traité par un halogénure d'alkylmagnésium en présence d'un dérivé imidazolyle (XI) :

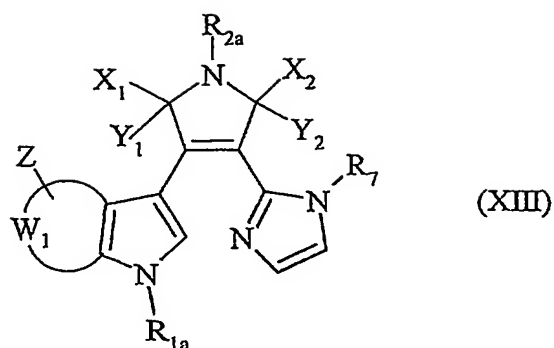


dans lequel  $R_7$  représente un groupement protecteur d'amines secondaires bien connu de l'homme du métier, pour conduire au composé de formule (XII) :



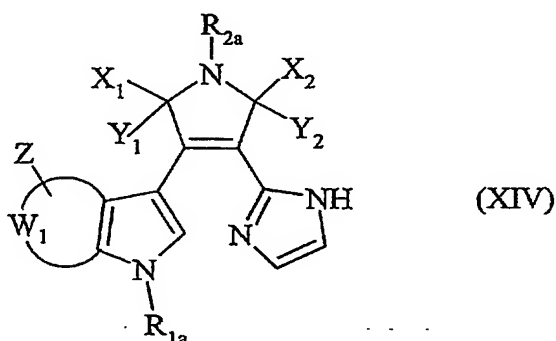
dans laquelle  $R_{2a}$ ,  $R_7$ ,  $X_1$ ,  $Y_1$ ,  $X_2$ ,  $Y_2$ ,  $W_1$  et  $Z$  sont tels que définis précédemment,

10 composé de formule (XII) qui est soumis aux mêmes conditions de réaction que le composé de formule (VIII), pour conduire au composé de formule (XIII) :



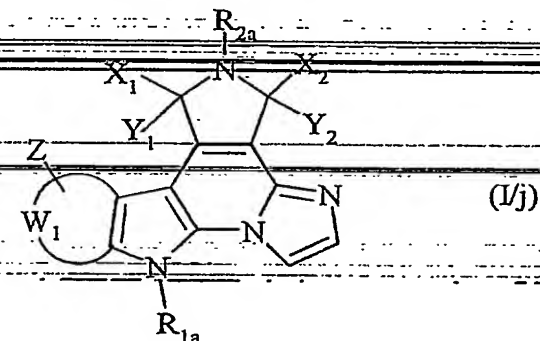
dans laquelle  $R_{1a}$ ,  $R_{2a}$ ,  $R_7$ ,  $X_1$ ,  $Y_1$ ,  $X_2$ ,  $Y_2$ ,  $W_1$  et  $Z$  sont tels que définis précédemment,

composé de formule (XIII) dont le cycle imidazole est déprotégé selon des méthodes classiques de la synthèse organique bien connu de l'homme du métier, pour conduire au composé de formule (XIV) :



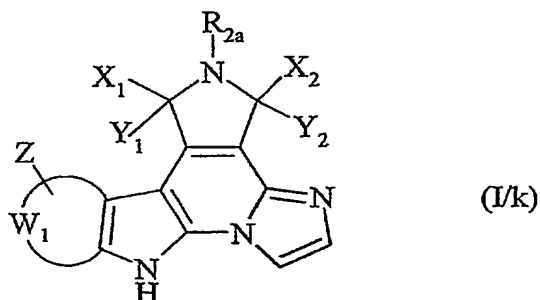
dans laquelle  $R_{1a}$ ,  $R_{2a}$ ,  $X_1$ ,  $Y_1$ ,  $X_2$ ,  $Y_2$ ,  $W_1$  et  $Z$  sont tels que définis précédemment,

composé de formule (XIV) qui est traité par du palladium-black pour conduire au composé de formule (I/j), cas particulier des composés de formule (I) :



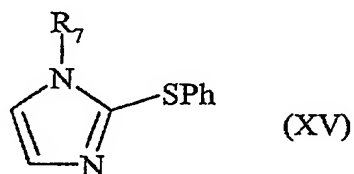
dans laquelle  $R_{1a}$ ,  $R_{2a}$ ,  $X_1$ ,  $Y_1$ ,  $X_2$ ,  $Y_2$ ,  $W_1$  et  $Z$  sont tels que définis précédemment,

composés de formule (I/j) qui est éventuellement soumis aux mêmes conditions de réaction que les composés de formule (I/h), pour conduire au composé de formule (I/k), cas particulier des composés de formule (I) :

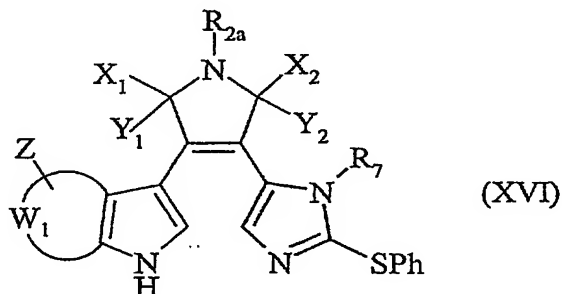


5 dans laquelle  $R_{2a}$ ,  $X_1$ ,  $Y_1$ ,  $X_2$ ,  $Y_2$ ,  $W_1$  et  $Z$  sont tels que définis précédemment,

• soit traité par un halogénure d'alkylmagnésium en présence d'un dérivé imidazolyle (XV) :

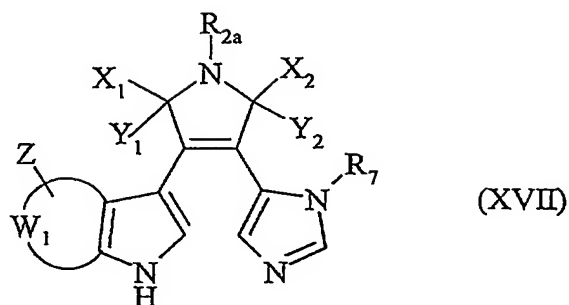


dans laquelle  $R_7$  est tel que défini précédemment pour conduire au composé de formule (XVI) :



dans laquelle  $R_{2a}$ ,  $R_7$ ,  $X_1$ ,  $Y_1$ ,  $X_2$ ,  $Y_2$ ,  $W_1$  et  $Z$  sont tels que définis précédemment,

composé de formule (XVI) qui est traité par du nickel de Raney pour conduire au composé de formule (XVII) :

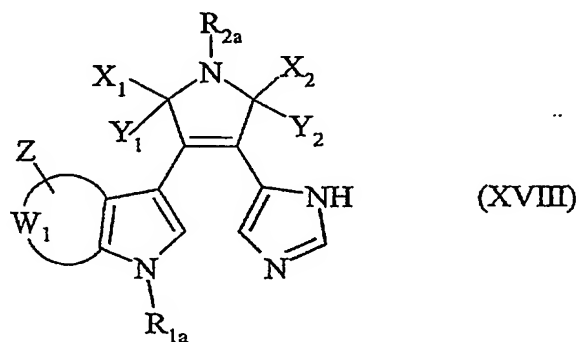


dans laquelle  $R_{2a}$ ,  $R_7$ ,  $X_1$ ,  $Y_1$ ,  $X_2$ ,  $Y_2$ ,  $W_1$  et  $Z$  sont tels que définis précédemment,

composé de formule (XVII) qui est soumis successivement aux mêmes conditions de réaction que les composés de formules (XII) et (XIII), pour conduire au composé de

5

formule (XVIII) :



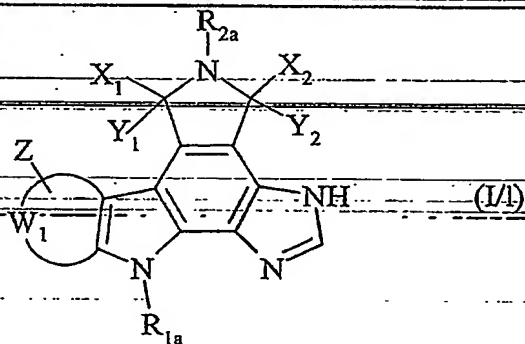
dans laquelle  $R_{1a}$ ,  $R_{2a}$ ,  $X_1$ ,  $Y_1$ ,  $X_2$ ,  $Y_2$ ,  $W_1$  et  $Z$  sont tels que définis précédemment,

composé de formule (XVIII) qui est :

\* soit irradié par une lampe halogène en présence de palladium sur charbon, pour

10

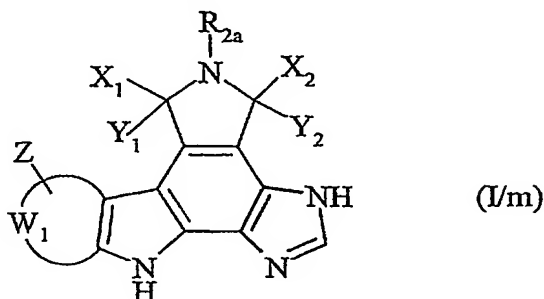
conduire au composé de formule (I/I), cas particulier des composés de formule (I)



dans laquelle  $R_{1a}$ ,  $R_{2a}$ ,  $X_1$ ,  $Y_1$ ,  $X_2$ ,  $Y_2$ ,  $W_1$  et  $Z$  sont tels que définis précédemment,

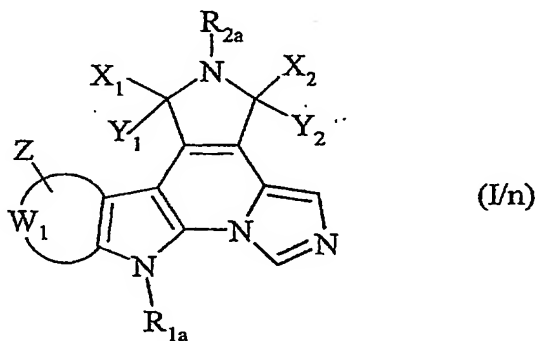


composés de formule (I/l) qui est éventuellement soumis aux mêmes conditions de réaction que les composés de formule (I/h) pour conduire aux composés de formule (I/m), cas particulier des composés de formule (I) :



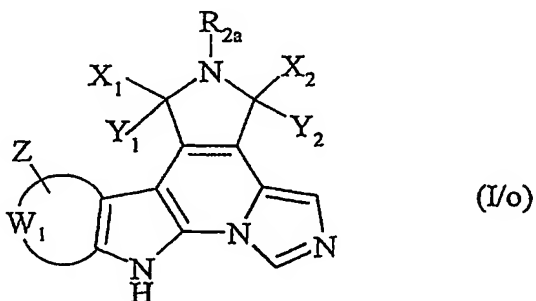
5 dans laquelle  $R_{2a}$ ,  $X_1$ ,  $Y_1$ ,  $X_2$ ,  $Y_2$ ,  $W_1$  et  $Z$  sont tels que définis précédemment,

\* soit soumis aux mêmes conditions de réaction que le composé de formule (XIV), pour conduire aux composés de formule (I/n), cas particulier des composés de formule (I) :



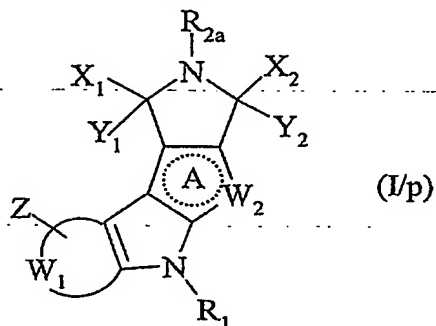
dans laquelle  $R_{1a}$ ,  $R_{2a}$ ,  $X_1$ ,  $Y_1$ ,  $X_2$ ,  $Y_2$ ,  $W_1$  et  $Z$  sont tels que définis précédemment,

10 composés de formule (I/n) qui est éventuellement soumis aux mêmes conditions de réaction que les composés de formule (I/l) pour conduire aux composés de formule (I/o), cas particulier des composés de formule (I) :



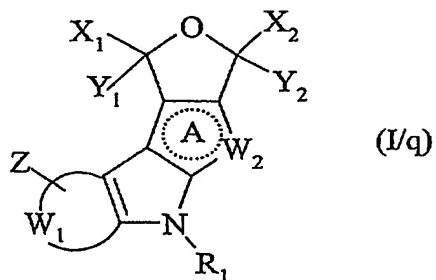
dans laquelle  $R_{2a}$ ,  $X_1$ ,  $Y_1$ ,  $X_2$ ,  $Y_2$ ,  $W_1$  et  $Z$  sont tels que définis précédemment,

les composés de formules (I/a) à (I/o) formant les composés de formule (I/p) :



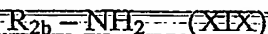
dans laquelle  $A$ ,  $R_1$ ,  $R_{2a}$ ,  $X_1$ ,  $Y_1$ ,  $X_2$ ,  $Y_2$ ,  $W_1$  et  $Z$  sont tels que définis précédemment,

- 5 composé de formule (I/p) qui est éventuellement traité par de la soude aqueuse puis placé en présence d'acide chlorhydrique pour conduire au composé de formule (I/q), cas particulier de composés de formule (I) :



dans laquelle  $A$ ,  $R_1$ ,  $X_1$ ,  $Y_1$ ,  $X_2$ ,  $Y_2$ ,  $W_1$ ,  $W_2$  et  $Z$  sont tels que définis précédemment,

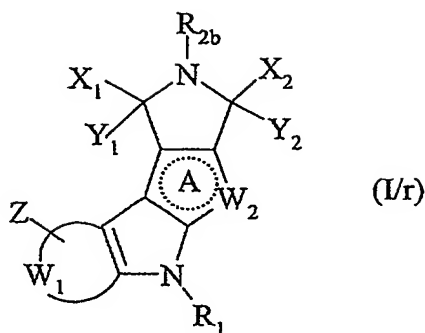
- 10 composés de formule (I/q) qui est éventuellement traité par un composé de formule (XIX) : ..



dans laquelle  $R_{2b}$ , différent de l'atome d'hydrogène et groupement méthyle, a la même

définition que  $R_2$  dans la formule (I), pour conduire au composé de formule (I/r), cas-

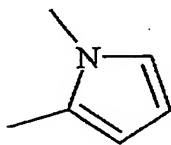
particulier des composés de formule (I) :



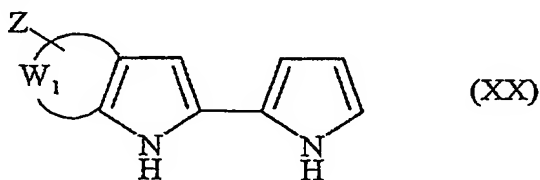
dans laquelle A, R<sub>1</sub>, R<sub>2b</sub>, X<sub>1</sub>, Y<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, Y<sub>2</sub>, W<sub>1</sub>, W<sub>2</sub> et Z sont tels que définis précédemment,

les composés de formule (I/a) à (I/r) formant l'ensemble des composés de formule (I), que l'on purifie, le cas échéant, selon des techniques classiques de purification, qui peuvent, si on le désire, être séparés en leurs différents isomères, selon une technique classique de séparation et que l'on transforme, si on le souhaite, en leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

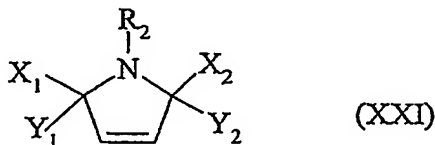
Selon une variante de l'invention, les composés de formule (I), dans le cas où W<sub>2</sub> prend la définition particulière :



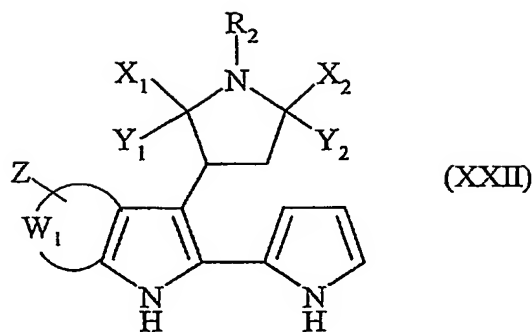
peuvent être préparés à partir d'un composé de formule (XX) :



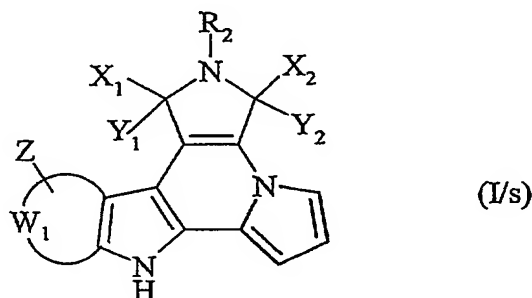
dans laquelle W<sub>1</sub> et Z sont tels que définis dans la formule (I), composés de formule (XX) que l'on fait réagir avec un composé de formule (XXI) :



dans laquelle R<sub>2</sub>, X<sub>1</sub>, Y<sub>1</sub>, X<sub>2</sub> et Y<sub>2</sub> sont tels que définis dans la formule (I), pour conduire au composé de formule (XXII) :



dans laquelle  $R_2$ ,  $X_1$ ,  $Y_1$ ,  $X_2$ ,  $Y_2$ ,  $W_1$  et  $Z$  sont tels que définis précédemment, composé de formule (XXII) qui est traité par du palladium sur charbon, pour conduire au composé de formule (I/s), cas particulier des composés de formule (I) :



5

dans laquelle  $R_2$ ,  $X_1$ ,  $Y_1$ ,  $X_2$ ,  $Y_2$ ,  $W_1$  et  $Z$  sont tels que définis précédemment,

le composé de formule (I/s), que l'on purifie, le cas échéant, selon des techniques classiques de purification, qui peut, si on le désire, être séparé en ses différents isomères,

~~selon une technique classique de séparation et que l'on transforme, si on le souhaite, en ses~~  
 10 ~~sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.~~

~~Les composés de formule (II), (III), (IX), (XI), (XV), (XIX), (XX) et (XXI) sont soit des~~  
~~composés commerciaux, soit obtenus selon des méthodes classiques de la synthèse~~  
~~organique facilement accessibles à l'homme du métier.~~

15

Les composés de formule (I) présentent des propriétés anti-tumorales particulièrement intéressantes. Les propriétés caractéristiques de ces composés permettent leur utilisation en thérapeutique en tant qu'agents antitumoraux.

La présente invention a également pour objet les compositions pharmaceutiques contenant

comme principe actif au moins un composé de formule (I), ses isomères optiques, ou un de ses sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable, seul ou en combinaison avec un ou plusieurs excipients ou véhicules inertes, non toxiques, pharmaceutiquement acceptables.

- 5 Parmi les compositions pharmaceutiques selon l'invention, il sera cité plus particulièrement celles qui conviennent pour l'administration orale, parentérale (intraveineuse, intramusculaire ou sous-cutanée), per ou transcutanée, nasale, rectale, perlinguale, oculaire ou respiratoire, et notamment les comprimés simples ou dragéifiés, les comprimés sublinguaux, les gélules, les capsules, les suppositoires, les crèmes, les pommades, les gels  
10 dermiques, les préparations injectables ou buvables, les aérosols, les gouttes oculaires ou nasales, etc...

De part les propriétés pharmacologiques caractéristiques des composés de formule (I), les compositions pharmaceutiques contenant comme principe actif lesdits composés de formule (I), sont donc particulièrement utiles pour le traitement des cancers.

- 15 La posologie utile varie selon l'âge et le poids du patient, la voie d'administration, la nature et la sévérité de l'affection, et la prise de traitements éventuels associés et s'échelonne de 1 mg à 500 mg en une ou plusieurs prises par jour.

- Les exemples suivant illustrent l'invention mais ne la limitent en aucune façon. Les produits de départ utilisés sont des produits connus ou préparés selon des modes  
20 opératoires connus.

Les structures des composés décrits dans les exemples ont été déterminées selon les techniques spectrophotométriques usuelles (infrarouge, résonance magnétique nucléaire, spectrométrie de masse, ...).

#### **PREPARATION A : 2-(1H-pyrrol-2-yl)-1H-indole**

- 25 Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit par V. Bocchi et coll. (Tetrahedron,

1984, 40, pp. 3251-3256).

**PREPARATION B : 5-(benzyloxy)-2-(1H-pyrrol-2-yl)-1H-indole**

**Stade A : 5-(benzyloxy)-3-bromo-1H-indole**

5 A une solution de 5-benzyloxyindole (4 mmol) dans 20 ml de diméthylformamide est ajoutée goutte à goutte une solution de brome (4 mmol) dans 20 ml de diméthylformamide. Le mélange est laissé sous agitation à température ambiante pendant 24 heures à l'abri de la lumière. Le brut réactionnel est versé dans 200 ml d'eau glacée contenant 1 ml d'ammoniaque et 0,2 ml de thiosulfate de sodium. Le produit attendu est obtenu par cristallisation, filtration sur fritté puis lavage à l'eau distillée.

10 Point de fusion : 89-92°C

IR (KBr) :  $\nu_{\text{NH}} = 3420 \text{ cm}^{-1}$

Spectre de masse (FAB) : 301,01 [ $\text{M}^+$ ]

**Stade B : 5-(benzyloxy)-2-(1H-pyrrol-2-yl)-1H-indole**

15 A une solution du composé obtenu au stade précédent (1,5 mmol) dissous dans 8 ml de dichlorométhane anhydre est additionnée une solution de pyrrole (1,5 mmol) dissous dans 7 ml de dichlorométhane anhydre suivi par de l'acide trifluoroacétique (45  $\mu\text{l}$ ). Le mélange est maintenu sous agitation à température ambiante pendant 4 heures. La solution est rendue basique avec quelques gouttes d'ammoniaque puis évaporée à sec. Après purification par chromatographie sur gel de silice (acétate d'éthyle/cyclohexane : 2/8), le  
20 produit attendu est obtenu.

Point de fusion : 178-182°C

IR (KBr) :  $\nu_{\text{NH}} = 3380-3420 \text{ cm}^{-1}$

Spectre de masse (FAB) : 289,13 [ $\text{M}+\text{H}^+$ ]

**PREPARATION C : 5-bromo-2-(1H-pyrrol-2-yl)-1H-indole**

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans la préparation B à partir du 5-bromo-indole.

Point de fusion : 245°C

5 IR (KBr) :  $\nu_{\text{NH}} = 3400, 3410 \text{ cm}^{-1}$

Spectre de masse (FAB) : 259,99 [ $\text{M}^+$ ]

**PREPARATION D : 5-chloro-2-(1H-pyrrol-2-yl)-1H-indole**

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans la préparation B à partir du 5-chloro-indole.

10 Point de fusion : 223-227°C

IR (KBr) :  $\nu_{\text{NH}} = 3400, 3420 \text{ cm}^{-1}$

Spectre de masse (FAB) : 217,05 [ $\text{M}+\text{H}^+$ ]

**PREPARATION E : 3-(4-bromo-1-méthyl-2,5-dioxo-2,5-dihydro-1H-pyrrol-3-yl)-1H-indole-1-carboxylate de tert-butyle**

15 **Stade A : 3-bromo-4-(1H-indol-3-yl)-1-méthyl-1H-pyrrole-2,5-dione**

Une solution contenant 1,445 g d'indole dissous dans 29 ml de tétrahydrofurane sec est portée entre -20 et -10°C sous argon, puis 26 ml de LiHMDS (1 M dans l'hexane) sont ajoutés goutte à goutte en 15 minutes. Après 45 minutes à -10°C, la solution est diluée avec 15 ml de tétrahydrofurane supplémentaire et une solution contenant 2 g de N-méthyl-2,3-dibromomaleimide dissous dans 17 ml de tétrahydrofurane est ajoutée goutte à goutte en 30 minutes. Après 15 minutes à -10°C et 15 minutes à 0°C, la réaction est stoppée par l'ajout à 0°C de 50 ml d'une solution d'acide chlorhydrique 0,3 N. Le mélange réactionnel est extrait à l'acétate d'éthyle, les phases organiques lavées avec une solution saturée en NaCl, séchées sur  $\text{MgSO}_4$  puis évaporées sous pression réduite. Le produit souhaité est

précipité avec du méthanol.

Point de fusion : 167-168°C

**Stade B : 3-(4-bromo-1-méthyl-2,5-dioxo-2,5-dihydro-1H-pyrrol-3-yl)-1H-indole-1-carboxylate de tert-butyle**

- 5 Une solution, sous atmosphère inerte, contenant 1 g du produit obtenu au stade A, 30 mg de 4-diméthylaminopyridine, 1,58 g de di-*tert*-butyldicarbonate et 15 ml de tétrahydrofurane sec, est agitée à température ambiante pendant 24 heures. Après élimination des solvants sous pression réduite, le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur gel de silice (éther de pétrole/acétate d'éthyle/triéthylamine : 8/2/1%)  
10 permettant d'isoler le produit attendu.

Point de fusion : 137-138°C

**PREPARATION F : 3-(4-bromo-1-méthyl-2,5-dioxo-2,5-dihydro-1H-pyrrol-3-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-1-carboxylate de tert-butyle**

**Stade A : 3-bromo-1-méthyl-4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)-1H-pyrrole-2,5-dione**

- 15 Une solution de bromure d'éthylmagnésium est préparée à partir du magnésium (12,7 mmol) en suspension dans le bromoéthane (12,7 mmol) et le tétrahydrofurane sec (5 ml). La solution est agitée 1 heure à température ambiante puis du 7-azaindole (12,7 mmol), dissous dans 40 ml de toluène anhydre, est ajouté goutte à goutte. Après 1  
20 heure 30 d'agitation à température ambiante, une solution du N-méthyl-2,3-dibromomaléimide (3,53 mmol), dans 40 ml de toluène anhydre, est additionnée goutte à goutte. Après 20 minutes, 60 ml de dichlorométhane sec sont ajoutés, puis le mélange réactionnel est laissé sous agitation pendant 75 heures à 40°C puis hydrolysé avec une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium. Le produit organique est extrait avec de l'acétate d'éthyle, puis les phases organiques rassemblées, séchées sur sulfate de  
25 magnésium et filtrées. Après évaporation du solvant, et purification du résidu par



chromatographie sur gel de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle: 3/2), le produit attendu est isolé.

Point de fusion : 158°C

Stade B : 3-(4-bromo-1-méthyl-2,5-dioxa-2,5-dihydro-1H-pyrrol-3-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-1-carboxylate de tert-butyle

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans le stade B de la préparation E à partir du composé décrit dans le stade précédent.

Point de fusion : 102-103°C

IR (KBr) :  $\nu_{C=O}$  = 1710, 1740, 1770  $\text{cm}^{-1}$

**PREPARATION G : 2-(1H-pyrrol-2-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine**

Une solution de butyllithium 2M dans le cyclohexane (25 mmol) est ajoutée à une solution de N,N-diisopropylamine (25 mmol) dans 30 ml de tétrahydrofurane à 0°C. A 16 mmol de cette solution de lithium N,N-diisopropylamine est ajoutée la 3-méthylpyridine (5,35 mmol). Le mélange réactionnel est agité pendant 10 minutes à 0°C puis amené à -78°C avant d'ajouter du 2-cyanopyrrole (5,35 mmol). La température est remontée à 0°C pendant 1,5 heures avant de rajouter le reste de la solution de lithium N,N-diisopropylamine (9 mmol). Le mélange réactionnel est ensuite chauffé à 45°C pendant 5 heures. Après être revenu à température ambiante, de l'eau puis une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium sont ajoutés. Le mélange est extrait avec de l'acétate d'éthyle et la phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis concentrée. Après purification par colonne de chromatographie sur gel de silice (acétate d'éthyle/cyclohexane : 6/4), le produit attendu est obtenu.

Point de fusion : > 150°C (décomposition)

IR (KBr) :  $\nu_{NH}$  = 3420  $\text{cm}^{-1}$

**EXEMPLE 1 : pyrrolo[3',4':5,6]indolizino[8,7-b]indole-1,3(2H,8H)dione**

**Stade A : 3-[2-(1H-pyrrol-2-yl)-1H-indol-3-yl]-2,5-pyrrolidinedione**

Un mélange du composé de la préparation A (0,274 mmol) de maléimide (0,548 mmol) et une quantité catalytique de  $\text{SnCl}_2$  dans 15 ml de toluène anhydre est porté sous reflux pendant 24 heures. Après évaporation du toluène, le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (acétate d'éthyle/cyclohexane : 3/7) pour conduire au produit attendu.

Point de fusion : 67-69°C

IR (KBr) :  $\nu_{\text{C=O}}$  = 1700, 1780  $\text{cm}^{-1}$  ;  $\nu_{\text{NH}}$  = 3100, 3500  $\text{cm}^{-1}$

Spectre de masse (FAB) : 279,10 [ $\text{M}^+$ ]

**Stade B : pyrrolo[3',4':5,6]indolizino[8,7-b]indole-1,3(2H,8H)dione**

Une suspension du composé du stade précédent (0,358 mmol) et de palladium black (0,358 mmol) dans 5 ml de nitrobenzène est chauffée sous reflux pendant 8 heures. Le brut réactionnel est refroidi à température ambiante, dilué avec du cyclohexane (5 ml) et placé sur un fritté contenant un bouchon (5 à 6 cm) de gel de silice. Le nitrobenzène est élué en utilisant du cyclohexane, puis un mélange cyclohexane-dichlorométhane (95/5). Le produit de la réaction est élué avec un mélange dichlorométhane/méthanol/acide trifluoroacétique (10/1/0,05). La solution obtenue est concentrée et le résidu est dissous dans l'acétate d'éthyle. Cette nouvelle solution est lavée avec une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium, de l'eau puis une solution saturée de chlorure de sodium et séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée pour conduire au produit attendu.

Point de fusion : 218-220°C

IR (KBr) :  $\nu_{\text{C=O}}$  = 1710, 1750  $\text{cm}^{-1}$  ;  $\nu_{\text{NH}}$  = 2900-3300  $\text{cm}^{-1}$

Spectre de masse (FAB) : 275,07 [ $\text{M}^+$ ]

**EXEMPLE 2 : 2-méthylpyrrolo[3',4':5,6]indolizino[8,7-b]indole-1,3(2H,8H)dione**

**Stade A : 1-méthyl-3-[2-(1H-pyrrol-2-yl)-1H-indol-3-yl]-2,5-pyrrolidinedione**

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans le stade A de l'exemple 1 en utilisant du N-méthylmaléimide.

5 Point de fusion : 142°C

IR (KBr) :  $\nu_{C=O}$  = 1740, 1770  $\text{cm}^{-1}$  ;  $\nu_{NH}$  = 3200-3400  $\text{cm}^{-1}$

Spectre de masse (FAB) : 294,12  $[M+H^+]$

**Stade B : 2-méthylpyrrolo[3',4':5,6]indolizino[8,7-b]indole-1,3(2H,8H)dione**

10 Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans le stade B de l'exemple 1 à partir du composé décrit dans le stade précédent.

Point de fusion : 226-228°C

IR (KBr) :  $\nu_{C=O}$  = 1700-1750  $\text{cm}^{-1}$  ;  $\nu_{NH}$  = 3400  $\text{cm}^{-1}$

Spectre de masse (FAB) : 290,09  $[M+H^+]$

15 **EXEMPLE 3 : 11-(benzyloxy)pyrrolo[3',4':5,6]indolizino[8,7-b]indole-1,3(2H,8H)dione**

**Stade A : 3-[5-(benzyloxy)-2-(1H-pyrrol-2-yl)-1H-indol-3-yl]-2,5-pyrrolidinedione**

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans le stade A de l'exemple 1 à partir du composé décrit dans la préparation B.

Point de fusion : 103-107°C

20 IR (KBr) :  $\nu_{C=O}$  = 1690, 1740  $\text{cm}^{-1}$  ;  $\nu_{NH}$  = 3250-3440  $\text{cm}^{-1}$

Spectre de masse (FAB) : 386,15  $[M+H^+]$

**Stade B : 11-(benzyloxy)pyrrolo[3',4':5,6]indolizino[8,7-b]indole-1,3(2H,8H)dione**

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans le stade B de l'exemple 1 à partir du composé décrit dans le stade précédent.

Point de fusion : 275°C

5 IR (KBr) :  $\nu_{C=O}$  = 1710, 1720  $\text{cm}^{-1}$  ;  $\nu_{NH}$  = 3100-3500  $\text{cm}^{-1}$

Spectre de masse (FAB) : 382,12 [M+H<sup>+</sup>]

**EXEMPLE 4 : 11-hydroxypyrrolo[3',4':5,6]indolizino[8,7-b]indole-1,3(2H,8H)-dione**

**Stade A : 3-[5-hydroxy-2-(1H-pyrrol-2-yl)-1H-indol-3-yl]-2,5-pyrrolidinedione**

10 Une suspension du composé du stade A de l'exemple 3 (0,259 mmol) et de charbon palladié à 10 % (25 mg) dans un mélange d'acétate d'éthyle (5 ml) et de méthanol (10 ml) est hydrogénée à 1 atmosphère pendant 24 heures. Après filtration du mélange sur célite, le solide est lavé à l'acétate d'éthyle et au méthanol. Le filtrat est concentré permettant d'obtenir le produit attendu.

Point de fusion : 178-180°C

15 IR (KBr) :  $\nu_{C=O}$  = 1700, 1720  $\text{cm}^{-1}$  ;  $\nu_{NH, OH}$  = 3000-3500  $\text{cm}^{-1}$

Spectre de masse (FAB) : 295,09 [M+H<sup>+</sup>]

**Stade B : 11-hydroxypyrrolo[3',4':5,6]indolizino[8,7-b]indole-1,3(2H,8H)-dione**

~~Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans le stade B de l'exemple 1 à partir du composé décrit dans le stade précédent.~~

20 Point de fusion : > 275°C

IR (KBr) :  $\nu_{C=O}$  = 1710, 1740  $\text{cm}^{-1}$  ;  $\nu_{NH, OH}$  = 3000-3300  $\text{cm}^{-1}$

**EXEMPLE 5 : 11-(benzyloxy)-2-méthylpyrrolo[3',4':5,6]indolizino[8,7-b]indole-1,3(2H,8H)-dione**

**Stade A** : 3-[5-(benzyloxy)-2-(1H-pyrrol-2-yl)-1H-indol-3-yl]-1-méthyl-2,5-pyrrolidine-dione

- 5 Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans le stade A de l'exemple 1 à partir du composé décrit dans la préparation B et de N-méthylmaléimide.

Point de fusion : 89-94°C

IR (KBr) :  $\nu_{C=O} = 1680-1700 \text{ cm}^{-1}$  ;  $\nu_{NH} = 3300-3420 \text{ cm}^{-1}$

Spectre de masse (FAB) : 400,17 [M+H<sup>+</sup>]

- 10 **Stade B** : 11-(benzyloxy)-2-méthylpyrrolo[3',4':5,6]indolizino[8,7-b]indole-1,3(2H,8H)-dione

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans le stade B de l'exemple 1 à partir du composé décrit dans le stade précédent.

Point de fusion : 120°C

- 15 IR (KBr) :  $\nu_{C=O} = 1680-1700 \text{ cm}^{-1}$  ;  $\nu_{NH} = 3200-3600 \text{ cm}^{-1}$

Spectre de masse (FAB) : 396,13 [M+H<sup>+</sup>]

**EXEMPLE 6 : 11-hydroxy-2-méthylpyrrolo[3',4':5,6]indolizino[8,7-b]indole-1,3(2H,8H)-dione**

**Stade A** : 3-[5-hydroxy-2-(1H-pyrrol-2-yl)-1H-indol-3-yl]-1-méthyl-2,5-pyrrolidinedione

- 20 Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans le stade A de l'exemple 4 à partir du composé décrit dans le stade A de l'exemple 5.

Point de fusion : 148-154°C

IR (KBr) :  $\nu_{C=O} = 1680, 1720 \text{ cm}^{-1}$  ;  $\nu_{NH, OH} = 3300-3400 \text{ cm}^{-1}$

Spectre de masse (FAB) : 310,12 [M+H<sup>+</sup>]

Stade B : 11-hydroxy-2-méthylpyrrolo[3',4':5,6]indolizino[8,7-b]indole-1,3(2H,8H-dione)

- 5 Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans le stade B de l'exemple 1 à partir du composé décrit dans le stade précédent.

Point de fusion : 192°C

IR (KBr) :  $\nu_{C=O} = 1700, 1750 \text{ cm}^{-1}$  ;  $\nu_{NH, OH} = 3350-3420 \text{ cm}^{-1}$

Spectre de masse (FAB) : 306,09 [M+H<sup>+</sup>]

10 EXEMPLE 7 : 11-bromopyrrolo[3',4':5,6]indolizino[8,7-b]indole-1,3(2H,8H)-dione

Stade A : 3-[5-bromo-2-(1H-pyrrol-2-yl)-1H-indol-3-yl]-2,5-pyrrolidinedione

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans le stade A de l'exemple 1 à partir du composé décrit dans la préparation C.

Point de fusion : 163°C

15 IR (KBr) :  $\nu_{C=O} = 1720, 1780 \text{ cm}^{-1}$  ;  $\nu_{NH} = 3260-3420 \text{ cm}^{-1}$

Spectre de masse (FAB) : 357,01 [M<sup>+</sup>]

Stade B : 11-bromopyrrolo[3',4':5,6]indolizino[8,7-b]indole-1,3(2H,8H)-dione

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans le stade B de l'exemple 1 à partir du composé décrit dans le stade précédent.

20 Point de fusion : > 300°C

IR (KBr) :  $\nu_{C=O} = 1720 \text{ cm}^{-1}$  ;  $\nu_{NH} = 3200-3440 \text{ cm}^{-1}$

Spectre de masse (FAB) : 352,98 [M<sup>+</sup>]

**EXEMPLE 8 : 11-bromo-2-méthylpyrro[3',4':5,6]indolizino[8,7-b]indole-1,3(2H,8H)-dione**

**Stade A : 3-[5-bromo-2-(1H-pyrrol-2-yl)-1H-indol-3-yl]-1-méthyl-2,5-pyrrolidinedione**

5 Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans le stade A de l'exemple 1 à partir du composé décrit dans la préparation C et de N-méthylmaléimide.

Point de fusion : 81°C

IR (KBr) :  $\nu_{C=O}$  = 1750-1790  $\text{cm}^{-1}$  ;  $\nu_{NH}$  = 3340-3400  $\text{cm}^{-1}$

Spectre de masse (FAB) : 371,03 [ $M^+$ ]

**Stade B : 11-bromo-2-méthylpyrrolo[3',4':5,6]indolizino[8,7-b]indole-1,3(2H,8H)-dione**

10 Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans le stade B de l'exemple 1 à partir du composé décrit dans le stade précédent.

Point de fusion : > 300°C

IR (KBr) :  $\nu_{C=O}$  = 1650-1690  $\text{cm}^{-1}$  ;  $\nu_{NH}$  = 3300-3500  $\text{cm}^{-1}$

Spectre de masse (FAB) : 366,99 [ $M^+$ ]

15 **EXEMPLE 9 : 11-chloropyrrolo[3',4':5,6]indolizino[8,7-b]indole-1,3(2H,8H)-dione**

**Stade A : 3-[5-chloro-2-(1H-pyrrol-2-yl)-1H-indol-3-yl]-2,5-pyrrolidinedione**

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans le stade A de l'exemple 1 à partir du composé décrit dans la préparation D.

Point de fusion : 138-144°C

20 IR (KBr) :  $\nu_{C=O}$  = 1700, 1780  $\text{cm}^{-1}$  ;  $\nu_{NH}$  = 3100-3500  $\text{cm}^{-1}$

Spectre de masse (FAB) : 316,06 [ $M+H^+$ ]

**Stade B : 11-chloropyrrolo[3',4':5,6]indolizino[8,7-b]indole-1,3(2H,8H)-dione**

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans le stade B de l'exemple 1 à partir du composé décrit dans le stade précédent.

Point de fusion : 298-304°C

5 IR (KBr) :  $\nu_{\text{C=O}} = 1700, 1710 \text{ cm}^{-1}$  ;  $\nu_{\text{NH}} = 3100-3400 \text{ cm}^{-1}$

Spectre de masse (FAB) : 310,04 [M+H<sup>+</sup>]

**EXEMPLE 10 : 11-chloro-2-méthylpyrrolo[3',4':5,6]indolizino[8,7-b]indole-1,3(2H,8H)-dione**

**Stade A : 3-[5-chloro-2-(1H-pyrrol-2-yl)-1H-indol-3-yl]-1-méthyl-2,5-pyrrolidinedione**

10 Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans le stade A de l'exemple 1 à partir du composé décrit dans la préparation D et de N-méthylmaléimide.

Point de fusion : 92-102°C

IR (KBr) :  $\nu_{\text{C=O}} = 1690, 1770 \text{ cm}^{-1}$  ;  $\nu_{\text{NH}} = 3200-3500 \text{ cm}^{-1}$

Spectre de masse (FAB) : 327,08 [M<sup>+</sup>]

15 **Stade B : 11-chloro-2-méthylpyrrolo[3',4':5,6]indolizino[8,7-b]indole-1,3(2H,8H)-dione**

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans le stade B de l'exemple 1 à partir du composé décrit dans le stade précédent.

Point de fusion : 249°C

IR (KBr) :  $\nu_{\text{C=O}} = 1690, 1710 \text{ cm}^{-1}$  ;  $\nu_{\text{NH}} = 3200-3600 \text{ cm}^{-1}$

20 Spectre de masse (FAB) : 324,05 [M+H<sup>+</sup>]



**EXEMPLE 11 : 2-méthyl-1,3-dioxo-1,2,3,4-tétrahydro-7H-dipyrrolo[3,2-a:3,4-c]carbazole-7-carboxylate de tert-butyle**

**Stade A : 3-[1-méthyl-2,5-dioxo-4-(2-pyrrolyl)-2,5-dihydro-1H-pyrrol-3-yl]-1H-indole-1-carboxylate de tert-butyle**

5 A une solution, maintenue à 0°C, de pyrrole (1,493 mmol) dans 3 ml de tétrahydrofurane anhydre, est ajoutée goutte à goutte du bromure d'éthylmagnésium 2M dans le tétrahydrofurane (1,493 mmol). Après retour à température ambiante, une solution du composé décrit dans la préparation E (0,553 mmol) dans 6 ml de tétrahydrofurane anhydre, est ajoutée goutte à goutte. Après 24 heures d'agitation à température ambiante, le mélange  
10 réactionnel est hydrolysé avec une solution aqueuse de chlorure d'ammonium, puis extrait à l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées puis concentrées. Après purification par colonne de chromatographie sur gel de silice (acétate d'éthyle/cyclohexane/triéthylamine : 1/4/1%), le produit attendu est isolé.

15 Point de fusion : 82-83°C

IR (KBr) :  $\nu_{C=O} = 1700-1740 \text{ cm}^{-1}$  ;  $\nu_{NH} = 3400 \text{ cm}^{-1}$

**Stade B : 2-méthyl-1,3-dioxo-1,2,3,4-tétrahydro-7H-dipyrrolo[3,2-a:3,4-c]carbazole-7-carboxylate de tert-butyle**

20 Une solution du composé décrit dans le stade précédent (0,204 mmol) dans 10 ml d'acétonitrile, maintenue dans un bain d'eau, est irradiée avec une lampe halogène (500 W) pendant 31 heures. Après évaporation du solvant et purification par colonne de chromatographie sur gel de silice neutralisé à la triéthylamine (acétate d'éthyle/cyclohexane/triéthylamine : 3/7/1%), le produit attendu est isolé.

Point de fusion : 172°C (décomposition)

25 IR (KBr) :  $\nu_{C=O} = 1690, 1740, 1760 \text{ cm}^{-1}$  ;  $\nu_{NH} = 3300 \text{ cm}^{-1}$

Spectre de masse (FAB) : 390,14 [M+H<sup>+</sup>]

**EXEMPLE 12 : 2-méthyl-4,7-dihydro-1H-dipyrrolo[3,2-a:3,4-c]carbazole-1,3(2H)-dione**

Le composé décrit dans l'exemple 11 (0,164 mmol) est dissous dans 40 ml d'acide formique. Après 16 heures d'agitation à température ambiante, la solution est neutralisée en ajoutant goutte à goutte de la triéthylamine puis une solution aqueuse d'hydrogénocarbonate de sodium. Le mélange est extrait plusieurs fois avec de l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont rassemblées puis lavées avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées puis concentrées. Après purification par colonne de chromatographie sur gel de silice (acétate d'éthyle/cyclohexane : 3/7), le produit attendu est isolé.

Point de fusion : 292°C

IR (KBr) :  $\nu_{\text{C=O}}$  = 1660, 1740  $\text{cm}^{-1}$  ;  $\nu_{\text{NH}}$  = 3320, 3380  $\text{cm}^{-1}$

Spectre de masse (FAB) : 290,09  $[\text{M}+\text{H}^+]$

**EXEMPLE 13 : 6-méthyl-5,7-dioxo-5,6,7,7a-tétrahydroimidazo[1,2-a]pyrido[3',2':4,5]pyrrolo[2,3-c]pyrrolo[3,4-e]pyridine-12(4aH)-carboxylate de tert-butyle**

**Stade A : 3-(1H-imidazol-1-yl)-1-méthyl-4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)-1H-pyrrole-2,5-dione**

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans le stade A de l'exemple 11 à partir du composé décrit dans la préparation F et d'imidazole.

Point de fusion : 246-248°C

IR (KBr) :  $\nu_{\text{C=O}}$  = 1710  $\text{cm}^{-1}$  ;  $\nu_{\text{NH}}$  = 3320-3500  $\text{cm}^{-1}$

Spectre de masse (FAB) : 296,11  $[\text{M}+2\text{H}^+]$

**Stade B : 3-[4-(1H-imidazol-1-yl)-1-méthyl-2,5-dioxo-2,5-dihydro-1H-pyrrol-3-yl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-1-carboxylate de tert-butyle**

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans le stade B de la préparation E à partir du composé décrit dans le stade précédent.

Point de fusion : 144-145°C

IR (KBr) :  $\nu_{C=O}$  = 1720, 1740, 1780  $\text{cm}^{-1}$

5 Spectre de masse (FAB) : 394,15  $[\text{M}+\text{H}^+]$

**Stade C : 6-méthyl-5,7-dioxo-5,6,7,7a-tétrahydroimidazo[1,2-a]pyrido[3',2':4,5]pyrrolo[2,3-c]pyrrolo[3,4-e]pyridine-12(4aH)-carboxylate de tert-butyle**

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans le stade B de l'exemple 11 à partir du composé décrit dans le stade précédent.

10 Point de fusion : 270°C

IR (KBr) :  $\nu_{C=O}$  = 1720, 1750  $\text{cm}^{-1}$

**EXEMPLE 14 : 6-méthyl-5,7-dioxo-6,7-dihydroimidazo[1,2-a]pyrido[3',2':4,5]pyrrolo[2,3-c]pyrrolo[3,4-e]pyridine-12(5H)-carboxylate de tert-butyle**

15 A une solution du composé de l'exemple 13 (0,081 mmol) dans 5 ml de dichlorométhane anhydre est ajouté du dioxyde de manganèse (0,478 mmol). Le mélange est laissé sous agitation à température ambiante pendant 12 heures puis filtré sur célite® avec du dichlorométhane et du méthanol. Le produit attendu est obtenu après évaporation à sec des solvants.

20 **EXEMPLE 15 : 6-méthylimidazo[1,2-a]pyrido[3',2':4,5]pyrrolo[2,3-c]pyrrolo[3,4-e]pyridine-5,7(6H,12H)-dione**

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 12 à partir du composé décrit dans l'exemple 14.

Point de fusion : 258°C (décomposition)

IR (KBr) :  $\nu_{C=O} = 1710, 1760 \text{ cm}^{-1}$ ;  $\nu_{NH} = 3400-3450 \text{ cm}^{-1}$

Spectre de masse (FAB) : 394,15 [M+H<sup>+</sup>]

**EXEMPLE 16** : 2-méthyl-1,3-dioxo-2,3,3a,12c-tétrahydroimidazo[1,5-a]pyrido[3',2':4,5] pyrrolo[2,3-c]pyrrolo[3,4-e]pyridine-8(1H)-carboxylate de tert-butyle

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans le stade B de l'exemple 11 à partir du composé de la préparation F.

Point de fusion : 152°C

IR (KBr) :  $\nu_{C=O} = 1720, 1750 \text{ cm}^{-1}$

**EXEMPLE 17** : 2-méthyl-1,3-dioxo-2,3-dihydroimidazo[1,5-a]pyrido[3',2':4,5]pyrrolo[2,3-c]pyrrolo[3,4-e]pyridine-8(1H)-carboxylate de tert-butyle

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 14 à partir du composé décrit dans l'exemple 16.

**EXEMPLE 18** : 2-méthylimidazo[1,5-a]pyrido[3',2':4,5]pyrrolo[2,3-c]pyrrolo[3,4-e]pyridine-1,3(2H,8H)-dione

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 12 à partir du composé décrit dans l'exemple 17.

Point de fusion : 304-307°C

IR (KBr) :  $\nu_{C=O} = 1710, 1760 \text{ cm}^{-1}$ ;  $\nu_{NH} = 3450 \text{ cm}^{-1}$

Spectre de masse (FAB) : 292,08 [M+H<sup>+</sup>]

**EXEMPLE 19** : 6-méthyl-7a,12-dihydroimidazo[1,2-a]pyrido[3',2':4,5]pyrrolo[2,3-c]pyrrolo[3,4-e]pyridine-5,7(4aH,6H)-dione

Une solution du composé décrit dans le stade B de l'exemple 13 (0,254 mmol) dans 6 ml d'acétonitrile est irradié avec une lampe halogène (500 W) pendant 6,5 heures. Après évaporation du solvant et purification par colonne de chromatographie sur gel de silice neutralisé à la triéthylamine (tétrahydrofurane/toluène/triéthylamine : 3/7/1% à tétrahydrofurane), le produit attendu est isolé.

Point de fusion : 222-224°C

IR (KBr) :  $\nu_{C=O}$  = 1710, 1790  $\text{cm}^{-1}$ ;  $\nu_{NH}$  = 3480  $\text{cm}^{-1}$

Spectre de masse (FAB) : 294,10  $[M+H]^+$

**EXEMPLE 20 : 2-méthyl-8-(2,3,4,6-tétra-O-acétyl- $\beta$ -D-glucopyranosyl)-8,12c-dihydroimidazo[1,5-a]pyrido[3',2':4,5]pyrrolo[2,3-c]pyrrolo[3,4-e]pyridine-1,3(2H,3aH)-dione**

**Stade A : 3-(1H-imidazol-1-yl)-1-méthyl-4-[1-(2,3,4,6-tétra-O-acétyl- $\beta$ -D-glucopyranosyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl]-1H-pyrrole-2,5-dione**

A une solution du composé décrit dans le stade A de l'exemple 13 (0,341 mmol) dissous dans 11 ml de tétrahydrofurane sec, sont ajoutés le 2,3,4,6-tétra-O-acétylglucopyranose (0,756 mmol) et la triphénylphosphine (0,756 mmol). Le mélange réactionnel est refroidi à -78°C, puis le DEAD (0,756 mmol) est rajouté goutte à goutte. La température est remontée lentement jusqu'à température ambiante, puis le mélange réactionnel laissé sous agitation encore 15 heures. Après hydrolyse, le produit organique est extrait avec de l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et le solvant évaporé. Après purification par chromatographie sur gel de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle : 7/3 à acétate d'éthyle), le produit attendu est isolé.

Point de fusion : 88-90°C

IR (KBr) :  $\nu_{C=O}$  = 1710, 1750  $\text{cm}^{-1}$

**Stade B : 2-méthyl-8-(2,3,4,6-tétra-O-acétyl- $\beta$ -D-glucopyranosyl)-8,12c-dihydroimidazo[1,5-a]pyrido[3',2':4,5]pyrrolo[2,3-c]pyrrolo[3,4-e]pyridine-1,3(2H,3aH)-dione**

Une solution du composé obtenu au stade précédé (0,208 mmol) dans 10 ml d'acétonitrile, maintenue dans un bain d'eau, est irradiée avec une lampe halogène (500 W) pendant 6 heures. Après évaporation du solvant et purification par colonne de chromatographie sur gel de silice (acétate d'éthyle/cyclohexane : 3/7 à acétate d'éthyle), le produit attendu est isolé.

**EXEMPLE 21 : 2-méthyl-8-(2,3,4,6-tétra-*O*-acétyl- $\beta$ -*D*-glucopyranosyl)-imidazo[1,5-*a*]pyrido[3',2':4,5]pyrrolo[2,3-*c*]pyrrolo[3,4-*e*]pyridine-1,3(2*H*,8*H*)-dione**

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 14 à partir du composé décrit dans l'exemple 20.

10 Point de fusion : 204°C

IR (KBr) :  $\nu_{C=O}$  = 1710, 1720, 1750, 1760  $\text{cm}^{-1}$

Spectre de masse (FAB) : 622,18 [M+H<sup>+</sup>]

**EXEMPLE 22 : 2-méthyl-8-( $\beta$ -*D*-glucopyranosyl)-imidazo[1,5-*a*]pyrido[3',2':4,5]pyrrolo[2,3-*c*]pyrrolo[3,4-*e*]pyridine-1,3(2*H*,8*H*)-dione**

15 A une solution du composé décrit dans l'exemple 21 (0,032 mmol) dans 6 ml de méthanol anhydre est ajoutée goutte à goutte une solution de méthylate de sodium 1N (20  $\mu$ l). Le mélange est laissé sous agitation à température ambiante pendant 12 heures. Le solvant est évaporé à sec et le solide est lavé sur fritté avec du méthanol, permettant d'isoler le produit attendu.

~~20~~ Point de fusion : 300°C

IR (KBr) :  $\nu_{C=O}$  = 1710, 1720  $\text{cm}^{-1}$  ;  $\nu_{NH, OH}$  = 3240-3600  $\text{cm}^{-1}$

Spectre de masse (FAB) : 454,14 [M+H<sup>+</sup>]

**EXEMPLE 23 : 6-méthyl-12-(2,3,4,6-tétra-*O*-acétyl- $\beta$ -*D*-glucopyranosyl)-7a,12-dihydroimidazo[1,2-*a*]pyrido[3',2':4,5]pyrrolo[2,3-*c*]pyrrolo[3,4-*e*]pyridine-5,7(4a*H*,6*H*)-dione**

25

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans le stade B de l'exemple 20.

**EXEMPLE 24 : 6-méthyl-12-(2,3,4,6-tétra-O-acétyl-β-D-glucopyranosyl)-imidazo[1,2-a]pyrido[3',2':4,5]pyrrolo[2,3-c]pyrrolo[3,4-e]pyridine-5,7(6H,12H)-dione**

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 14 à partir du composé décrit dans l'exemple 23.

Spectre de masse (FAB) : 622,18 [M+H<sup>+</sup>]

**EXEMPLE 25 : 6-méthyl-12-(β-D-glucopyranosyl)-imidazo[1,2-a]pyrido[3',2':4,5]pyrrolo[2,3-c]pyrrolo[3,4-e]pyridine-5,7(6H,12H)-dione**

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 22 à partir du composé décrit dans l'exemple 24.

Point de fusion : 298°C

IR (KBr) :  $\nu_{C=O}$  = 1710, 1720 cm<sup>-1</sup> ;  $\nu_{NH, OH}$  = 3240-3600 cm<sup>-1</sup>

**EXEMPLE 26 : pyrido[3',2':4,5]pyrrolo[3,2-g]pyrrolo[3,4-e]indolizine-1,3(2H,8H)-dione**

**Stade A : 3-[2-(1H-pyrrol-2-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl]-2,5-pyrrolidinedione**

Un mélange du composé de la préparation G (0,546 mmol) et de maléimide (5,46 mmol) dans une solution eau/méthanol : 2/1 placé sous argon est chauffé à 50°C pendant 48 heures. Le méthanol est alors évaporé et une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium est ajoutée au milieu. Le mélange réactionnel est extrait plusieurs fois avec de l'acétate d'éthyle. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et évaporée. Après purification par colonne de chromatographie sur gel de silice (acétate d'éthyle/cyclohexane : 1/1 à 1,5/1), le produit attendu est obtenu.

Point de fusion : > 200°C (décomposition)

IR (KBr) :  $\nu_{\text{C=O}} = 1700, 1770 \text{ cm}^{-1}$  ;  $\nu_{\text{NH}} = 3300-3600 \text{ cm}^{-1}$

**Stade B : pyrido[3',2':4,5]pyrrolo[3,2-g]pyrrolo[3,4-e]indolizine-1,3(2H,8H)-dione**

Une suspension du composé du stade précédent (0,295 mmol) et de palladium black (0,295 mmol) dans 5 ml de nitrobenzène est chauffée sous reflux pendant 7 heures. Le mélange réactionnel est filtré sur gel de silice, élué au dichlorométhane puis au tétrahydrofurane. Après purification par colonne de chromatographie sur gel de silice (tétrahydrofurane/dichlorométhane : 1/9 puis 2/8), le produit attendu est obtenu.

Point de fusion :  $> 300^{\circ}\text{C}$  (décomposition)

IR (KBr) :  $\nu_{\text{C=O}} = 1720, 1760 \text{ cm}^{-1}$  ;  $\nu_{\text{NH}} = 3150-3300 \text{ cm}^{-1}$

**ETUDE PHARMACOLOGIQUE DES COMPOSES DE L'INVENTION**

**EXEMPLE 27 : Activité in vitro**

• ***Leucémie murine L1210***

La leucémie murine L1210 a été utilisée in vitro. Les cellules sont cultivées dans du milieu de culture RPMI 1640 complet contenant 10 % de sérum de veau foetal, 2 mM de glutamine, 50 U/ml de pénicilline, 50  $\mu\text{g/ml}$  de streptomycine et 10 mM d'Hepes, pH : 7,4.

Les cellules sont réparties dans des microplaques et exposées aux composés cytotoxiques pendant 4 temps de doublement, soit 48 heures. Le nombre de cellules viables est ensuite quantifié par un essai colorimétrique, le Microculture Tetrazolium Assay (J. Carmichael et al., *Cancer Res.*; 47, 936-942, (1987)). Les résultats sont exprimés en  $\text{IC}_{50}$ , concentration en cytotoxique qui inhibe à 50 % la prolifération des cellules traitées. Tous les produits de l'invention montrent une bonne cytotoxicité sur cette lignée cellulaire.

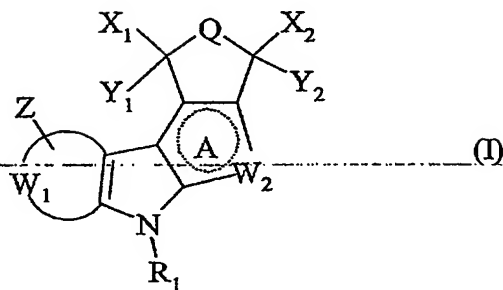
**EXEMPLE 28 : Composition pharmaceutique : soluté injectable**

Composé de l'exemple 9.....10 mg  
Eau distillée pour préparations injectables.....25 ml



# REVENDICATIONS

## 1- Composés de formule (I) :



dans laquelle :

- 5 • **A** représente un cycle à 6 sommets saturé, partiellement ou totalement insaturé pouvant, éventuellement conférer un caractère aromatique au cycle,
- **Z** représente un groupement de formule U-V dans laquelle :
  - ✓ **U** représente une liaison simple ou une chaîne alkylène (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifiée, éventuellement substituée par un ou plusieurs groupements, identiques ou différents,
  - 10 choisis parmi halogène et hydroxy, et/ou contenant éventuellement une ou plusieurs insaturations,
  - ✓ **V** représente un groupement choisi parmi atome d'hydrogène, d'halogène, groupement cyano, nitro, azido, alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié, aryle, arylalkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié, hydroxy, alkoxy (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié, aryloxy,
  - 15 arylalkoxy (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié, formyle, carboxy, aminocarbonyle, NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>, -C(O)-T<sub>1</sub>, -C(O)-NR<sub>3</sub>-T<sub>1</sub>, -NR<sub>3</sub>-C(O)-T<sub>1</sub>, -O-C(O)-T<sub>1</sub>, -C(O)-O-T<sub>1</sub>, -O-T<sub>2</sub>-NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>, -O-T<sub>2</sub>-OR<sub>3</sub>, -O-T<sub>2</sub>-CO<sub>2</sub>R<sub>3</sub>, -NR<sub>3</sub>-T<sub>2</sub>-NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>, -NR<sub>3</sub>-T<sub>2</sub>-OR<sub>3</sub>, -NR<sub>3</sub>-T<sub>2</sub>-CO<sub>2</sub>R<sub>3</sub>, ou -S(O)<sub>r</sub>-R<sub>3</sub>,
  - dans lesquels :
  - 20 ⇒ R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub>, identiques ou différents, représentent chacun un groupement choisi parmi atome d'hydrogène, groupement alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié, aryle, ou arylalkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié, ou

$R_3+R_4$  forment ensemble, avec l'atome d'azote qui les portent, un hétérocycle de 5 à 10 atomes, monocyclique ou bicyclique, saturé, contenant éventuellement au sein du système cyclique un second hétéroatome choisi parmi oxygène et azote, et étant éventuellement substitué par un groupement choisi parmi alkyle ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié, aryle, arylalkyle ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié, hydroxy, alkoxy ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié, amino, monoalkylamino ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié, ou dialkylamino ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié,

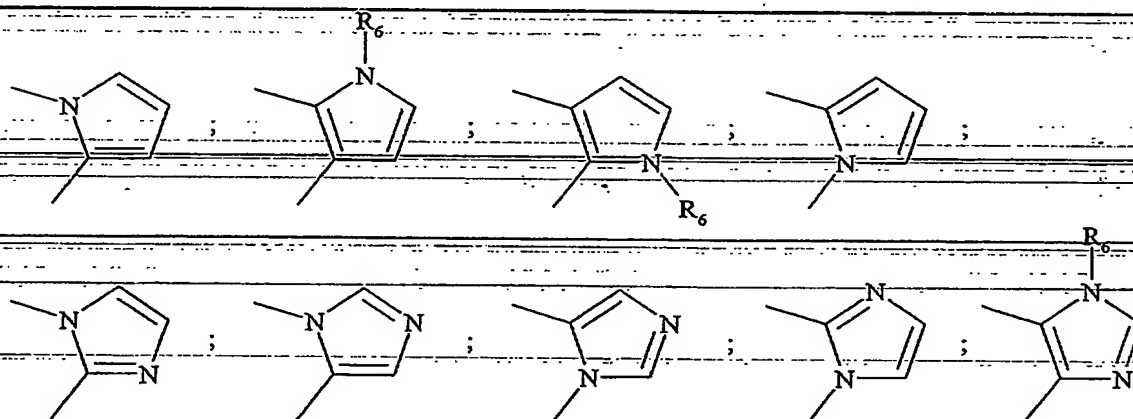
⇒  $T_1$  représente un groupement choisi parmi alkyle ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié, éventuellement substituée par un groupement choisi parmi  $-OR_3$ ,  $-NR_3R_4$ ,  $-CO_2R_3$ ,  $-C(O)R_3$  et  $-C(O)NR_3R_4$  dans lesquels  $R_3$  et  $R_4$  sont tels que définis précédemment, aryle, arylalkyle ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié, ou une chaîne alkényle ( $C_2-C_6$ ) linéaire ou ramifiée éventuellement substituée par un groupement choisi parmi  $-OR_3$ ,  $-NR_3R_4$ ,  $-CO_2R_3$ ,  $-C(O)R_3$  et  $-C(O)NR_3R_4$  dans lesquels  $R_3$  et  $R_4$  sont tels que définis précédemment

⇒  $T_2$  représente une chaîne alkylène ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifiée,

⇒  $t$  représente un entier compris entre 0 et 2 inclus,

$W_1$  représente, avec les atomes de carbone auxquels il est lié, un groupement phényle ou un groupement pyridinyle,

•  $W_2$  représente un groupement choisi parmi :



dans lesquelles  $R_6$  représente un groupement choisi parmi atome d'hydrogène, groupement alkyle ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié, aryle, arylalkyle ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié, cycloalkyle, cycloalkylalkyle ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié,  $-OR_3$ ,  $-NR_3R_4$ ,  $-O-T_2-NR_3R_4$ ,  $-NR_3-T_2-NR_3R_4$ ,

hydroxyalkylamino (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié, di(hydroxyalkyl)amino (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié, -C(O)-R<sub>3</sub>, -NH-C(O)-R<sub>3</sub>, et une chaîne alkylène (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié, éventuellement substituée par un ou plusieurs groupements, identiques ou différents, choisis parmi atomes d'halogène, groupements cyano, nitro, -OR<sub>3</sub>, -NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sub>3</sub>, -C(O)R<sub>3</sub>, hydroxyalkylamino (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié, di(hydroxyalkyl)amino (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié, ou -C(O)-NHR<sub>3</sub>, les groupements R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> et T<sub>2</sub> ayant les mêmes significations que précédemment,

- X<sub>1</sub> représente un groupement choisi parmi atome d'hydrogène, groupement hydroxy, alkoxy (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié, mercapto, et alkylthio (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié,

- Y<sub>1</sub> représente un atome d'hydrogène, ou

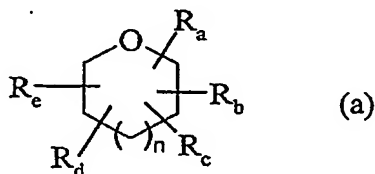
- X<sub>1</sub> et Y<sub>1</sub> forment ensemble, avec l'atome de carbone qui les porte, un groupement carbonyle ou thiocarbonyle,

- X<sub>2</sub> représente un groupement choisi parmi atome d'hydrogène, groupement hydroxy, alkoxy (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié, mercapto, et alkylthio (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié,

- Y<sub>2</sub> représente un atome d'hydrogène, ou

- X<sub>2</sub> et Y<sub>2</sub> forment ensemble, avec l'atome de carbone qui les porte, un groupement carbonyle ou thiocarbonyle,

- R<sub>1</sub> représente un groupement choisi parmi atome d'hydrogène, groupement alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements hydroxy, alkoxy (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié, hydroxyalkoxy (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié, ou un groupement de formule (a) :



dans laquelle :

- ✓ R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub>, R<sub>c</sub> et R<sub>d</sub> identiques ou différents, indépendamment l'un de l'autre, représentent chacun une liaison ou un groupement choisi parmi atome d'hydrogène, atome d'halogène, groupement hydroxy, alkoxy (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié, aryloxy,

arylalkoxy (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié, alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié, arylalkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié, aryle, -NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub> dans lequel R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub> sont tels que définis précédemment, azido, -N=NR<sub>3</sub> (dans lequel R<sub>3</sub> est tel que défini précédemment), et -O-C(O)-R<sub>5</sub> dans lequel R<sub>5</sub> représente un groupement alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié (éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements choisis parmi halogène, hydroxy, amino, alkylamino (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié, et dialkylamino (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié), aryle, arylalkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié, cycloalkyle, ou hétérocycloalkyle,

- ✓ R<sub>e</sub> représente un groupement méthylène (H<sub>2</sub>C=) ou un groupement de formule -U<sub>1</sub>-R<sub>a</sub> dans laquelle U<sub>1</sub> représente une liaison simple ou un groupement méthylène, et R<sub>a</sub> est tel que défini précédemment,
- ✓ n prend la valeur 0 ou 1,

étant entendu que le groupement de formule (a) est lié à l'atome d'azote par R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub>, R<sub>c</sub>, R<sub>d</sub> ou R<sub>e</sub>,

étant entendu que lorsque W<sub>1</sub> représente, avec les atomes de carbone auxquels il est lié, un groupement phényle alors,

- Q représente un groupement choisi parmi atome d'oxygène ou un groupement NR<sub>2</sub> dans lequel R<sub>2</sub> représente un groupement alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié, aryle, arylalkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié, cycloalkyle, cycloalkylalkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié, -OR<sub>3</sub>, -NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>, -O-T<sub>2</sub>-NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>, -NR<sub>3</sub>-T<sub>2</sub>-NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>, hydroxyalkylamino (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié, di(hydroxyalkyl)amino (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié, -C(O)-R<sub>3</sub>, -NH-C(O)-R<sub>3</sub>, ou une chaîne alkylène (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié, éventuellement substituée par un ou plusieurs groupements, identiques ou différents, choisis parmi atomes d'halogène, groupements cyano, nitro, -OR<sub>3</sub>, -NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sub>3</sub>, -C(O)R<sub>3</sub>, hydroxyalkylamino (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié, di(hydroxyalkyl)amino (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié, ou -C(O)-NHR<sub>3</sub>, les groupements R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> et T<sub>2</sub> ayant les mêmes significations que précédemment,

étant aussi entendu que lorsque W<sub>1</sub> représente avec les atomes de carbone auxquels il est lié, un groupement pyridinyle alors,

- Q représente un groupement choisi parmi atome d'oxygène ou un groupement NR<sub>2</sub>

dans lequel  $R_2$  représente un groupement choisi parmi atome d'hydrogène, groupement alkyle ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié, aryle, arylalkyle ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié, cycloalkyle, cycloalkylalkyle ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié,  $-OR_3$ ,  $-NR_3R_4$ ,  $-O-T_2-NR_3R_4$ ,  $-NR_3-T_2-NR_3R_4$ , hydroxyalkylamino ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié, di(hydroxyalkyl)amino ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié,  $-C(O)-R_3$ ,  $-NH-C(O)-R_3$ , et une chaîne alkylène ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié, éventuellement substituée par un ou plusieurs groupements, identiques ou différents, choisis parmi atomes d'halogène, groupements cyano, nitro,  $-OR_3$ ,  $-NR_3R_4$ ,  $-CO_2R_3$ ,  $-C(O)R_3$ , hydroxyalkylamino ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié, di(hydroxyalkyl)amino ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié, ou  $-C(O)-NHR_3$ , les groupements  $R_3$ ,  $R_4$  et  $T_2$  ayant les mêmes significations que précédemment,

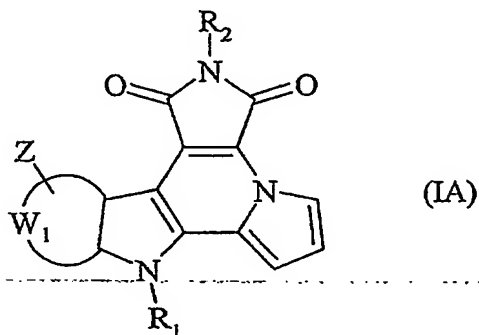
leurs énantiomères, diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable,

étant entendu que par aryle, on comprend un groupement phényle, naphthyle, dihydronaphthyle, tétrahydronaphthyle, indényle ou indanyle, chacun de ces groupements étant éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements, identiques ou différents, choisis parmi halogène, alkyle ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié, trihalogénoalkyle ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié, hydroxy, alkoxy ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié, et amino éventuellement substitué par un ou deux groupements alkyle ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié.

2- Composés de formule (I) selon la revendication 1 caractérisés en ce que  $X_1$  et  $Y_1$  forment ensemble, avec l'atome de carbone qui le porte, un groupement carbonyle, et  $X_2$  et  $Y_2$  forment ensemble avec l'atome de carbone qui le porte, un groupement carbonyle, leurs énantiomères, diastéréoisomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

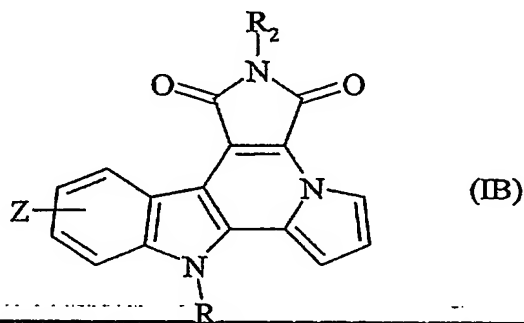
3- Composés de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 2 caractérisés en ce que  $Q$  représente un groupement  $-NR_2$ , dans lequel  $R_2$  est tel que défini dans la formule (I), leurs énantiomères, diastéréoisomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

4- Composés de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 3 caractérisés en ce qu'ils représentent des composés de formule (IA) :



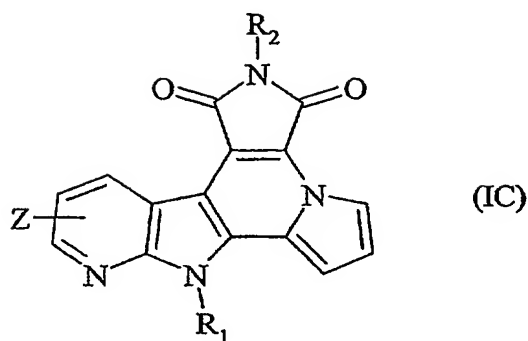
dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $W_1$  et  $Z$  sont tels que définis dans la formule (I), leurs énantiomères, diastéréoisomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

5 5- Composés de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 4 caractérisés en ce qu'ils représentent des composés de formule (IB) :



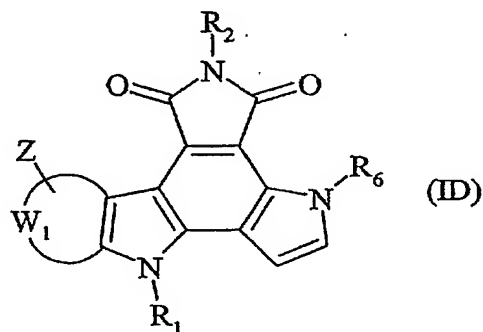
10 dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$  et  $Z$  sont tels que définis dans la formule (I), leurs énantiomères, diastéréoisomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

6- Composés de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 4 caractérisés en ce qu'ils représentent des composés de formule (IC) :



dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$  et  $Z$  sont tels que définis dans la formule (I), leurs énantiomères, diastéréoisomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

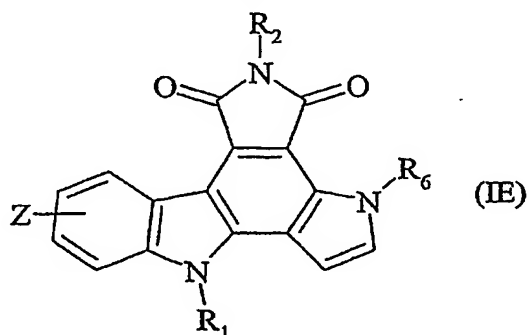
- 5 7- Composés de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 3 caractérisés en ce qu'ils représentent des composés de formule (ID) :



dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_6$ ,  $W_1$  et  $Z$  sont tels que définis dans la formule (I), leurs énantiomères, diastéréoisomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

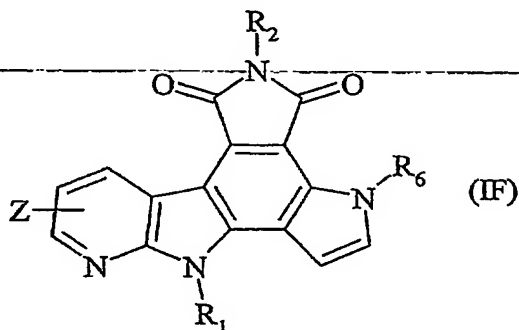
10

- 8- Composés de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 3 et 7 caractérisés en ce qu'ils représentent des composés de formule (IE) :



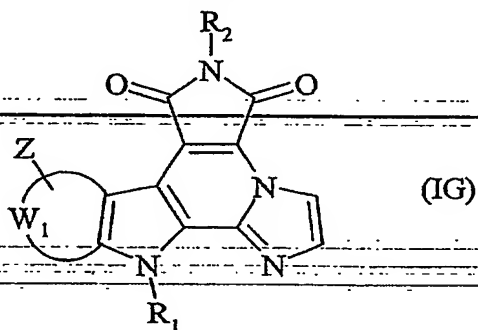
dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_6$  et  $Z$  sont tels que définis dans la formule (I), leurs énantiomères, diastéréoisomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

- 9- Composés de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 3 et 7 caractérisés en ce qu'ils représentent des composés de formule (IF) :



dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_6$  et  $Z$  sont tels que définis dans la formule (I), leurs énantiomères, diastéréoisomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

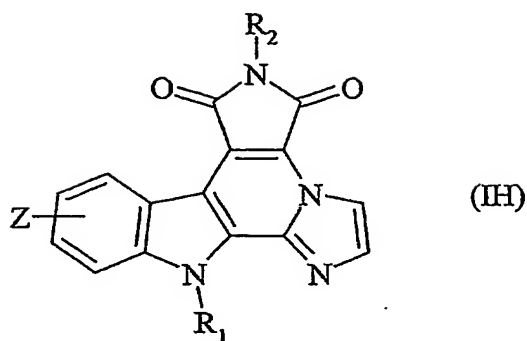
- 10 10- Composés de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 3 caractérisés en ce qu'ils représentent des composés de formule (IG) :



dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $W_1$  et  $Z$  sont tels que définis dans la formule (I), leurs énantiomères, diastéréoisomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

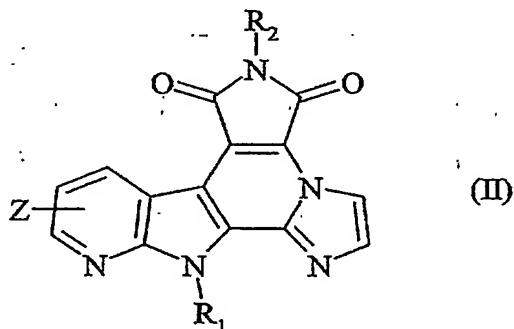
- 11- Composés de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 3 et 10, caractérisés en ce qu'ils représentent des composés de formule (IH) :





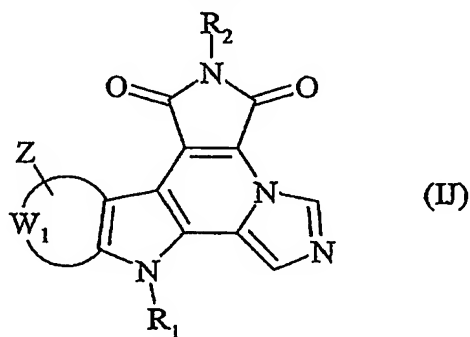
dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$  et  $Z$  sont tels que définis dans la formule (I), leurs énantiomères, diastéréoisomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

- 5 **12-** Composés de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 3 et 10, caractérisés en ce qu'ils représentent des composés de formule (II) :



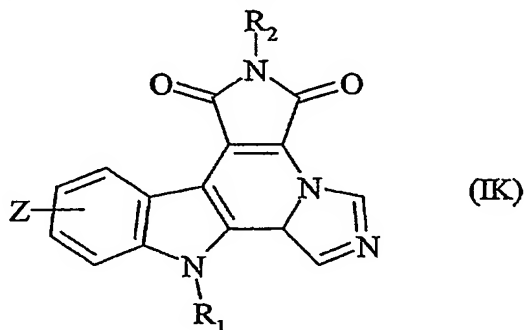
10 dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$  et  $Z$  sont tels que définis dans la formule (I), leurs énantiomères, diastéréoisomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

- 13-** Composés de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 3 caractérisés en ce qu'ils représentent des composés de formule (IJ) :



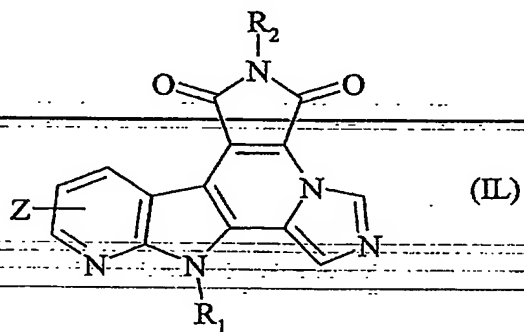
dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $W_1$  et  $Z$  sont tels que définis dans la formule (I), leurs énantiomères, diastéréoisomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

- 5 14- Composés de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 3 et 13, caractérisés en ce qu'ils représentent des composés de formule (IK) :



dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$  et  $Z$  sont tels que définis dans la formule (I), leurs énantiomères, diastéréoisomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

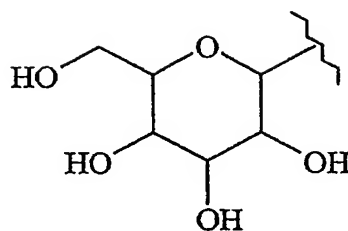
- 10 15- Composés de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 3 et 13, caractérisés en ce qu'ils représentent des composés de formule (IL) :



dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$  et  $Z$  sont tels que définis dans la formule (I), leurs énantiomères, diastéréoisomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base

pharmaceutiquement acceptable.

- 16- Composés de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 15, caractérisés en ce que  $R_1$  représente un atome d'hydrogène ou un groupement glucopyranosyl de formule :



leurs énantiomères, diastéréoisomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

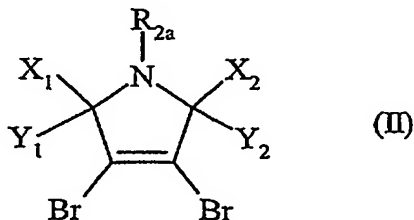
5 **17-** Composés de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 16, caractérisés en ce que  $R_2$  représente un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle ( $C_1$ - $C_6$ ) linéaire ou ramifié, leurs énantiomères, diastéréoisomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

10 **18-** Composés de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 17, caractérisés en ce que  $R_6$  représente un atome d'hydrogène, leurs énantiomères, diastéréoisomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

**19-** Composés de formule (I) qui sont le :

- > pyrrolo[3',4':5,6]indolizino[8,7-b]indole-1,3[2H,8H]-dione,
  - > 11-bromopyrrolo[3',4':5,6]indolizino[8,7-b]indole-1,3[2H,8H]-dione,
  - > 11-chloropyrrolo[3',4':5,6]indolizino[8,7-b]indole-1,3[2H,8H]-dione,
  - 15 > imidazo[2',1':6,1]pyrrolo[3',4':4,5]pyrido[2,3-b]indole-1,3(2H,8H)-dione,
- leurs énantiomères, diastéréoisomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

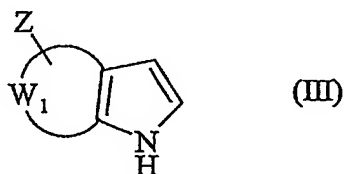
**20-** Procédé de préparation des composés de formule (I), selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'on utilise comme produit de départ un composé de formule (II) :



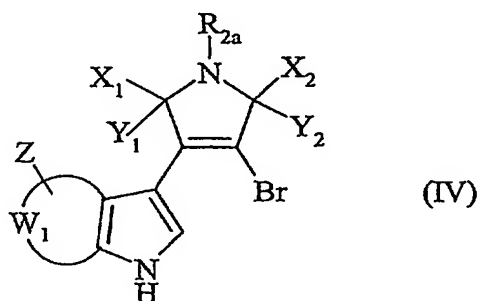
dans laquelle  $R_{2a}$  représente un atome d'hydrogène ou un groupement méthyle et,  $X_1$ ,  $Y_1$ ,

X<sub>2</sub> et Y<sub>2</sub> sont tels que définis dans la formule (I),

composé de formule (II) qui est traité par un halogénure d'alkylmagnésium en présence d'un composé de formule (III) :



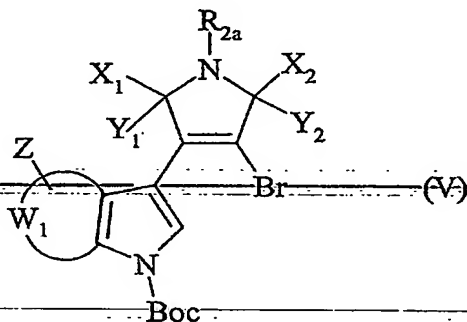
5 dans laquelle W<sub>1</sub> et Z sont tels que définis dans la formule (I), pour conduire au composé de formule (IV) :



dans laquelle R<sub>2a</sub>, X<sub>1</sub>, Y<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, Y<sub>2</sub>, W<sub>1</sub> et Z sont tels que définis précédemment,

composé de formule (IV) qui est mis à réagir avec du di-*tert*-butyl-dicarbonat en présence

10 de 4-diméthylaminopyridine pour conduire au composé de formule (V) :

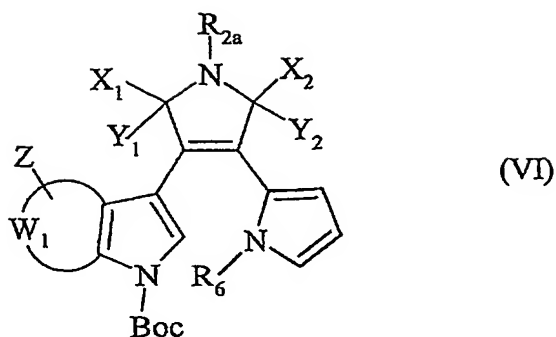


dans laquelle Boc représente un groupement *tert*-butylcarbonyloxy et R<sub>2a</sub>, X<sub>1</sub>, Y<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, Y<sub>2</sub>,

W<sub>1</sub> et Z sont tels que définis précédemment,

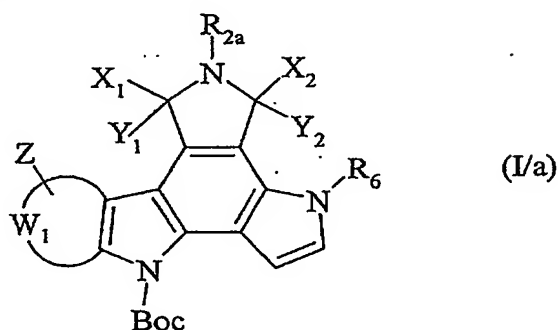
composé de formule (V) qui est :

15 ° soit traité par un halogénure d'alkylmagnésium en présence d'un dérivé pyrrolylique pour conduire au composé de formule (VI) :



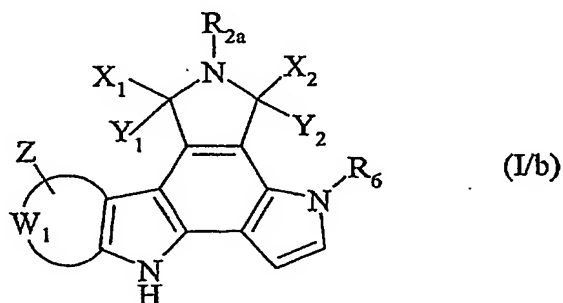
dans laquelle  $R_6$  est tel que défini dans la formule (I) et Boc,  $R_{2a}$ ,  $X_1$ ,  $Y_1$ ,  $X_2$ ,  $Y_2$ ,  $W_1$  et Z sont tels que définis précédemment, composé de formule (VI) qui est :

- 5           \* soit irradié par une lampe halogène pour conduire au composé de formule (I/a), cas particulier des composés de formule (I) :



dans laquelle Boc,  $R_6$ ,  $R_{2a}$ ,  $X_1$ ,  $Y_1$ ,  $X_2$ ,  $Y_2$ ,  $W_1$  et Z sont tels que définis précédemment, composé de formule (I/a) qui est éventuellement traité par de l'acide formique pour conduire au composé de formule (I/b), cas particulier des composés de formule (I) :

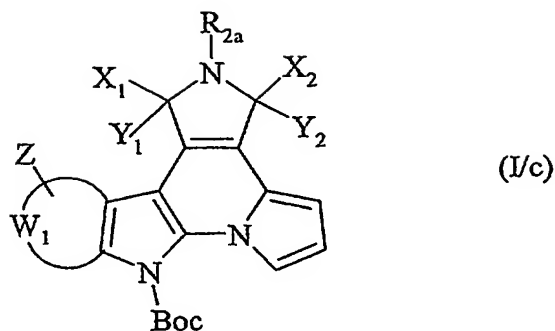
10



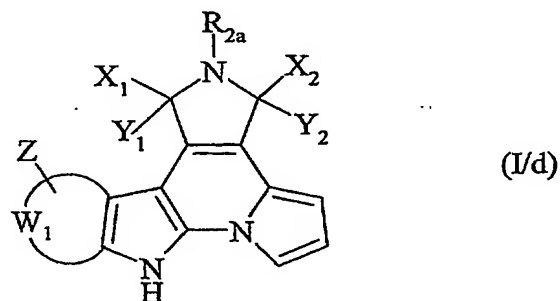
dans laquelle Boc,  $R_6$ ,  $R_{2a}$ ,  $X_1$ ,  $Y_1$ ,  $X_2$ ,  $Y_2$ ,  $W_1$  et Z sont tels que définis précédemment,

\* soit traité par du palladium black dans le cas particulier où  $R_6$  représente un atome d'hydrogène, pour conduire au composé de formule (I/c), cas particulier des composés de

formule (I) :



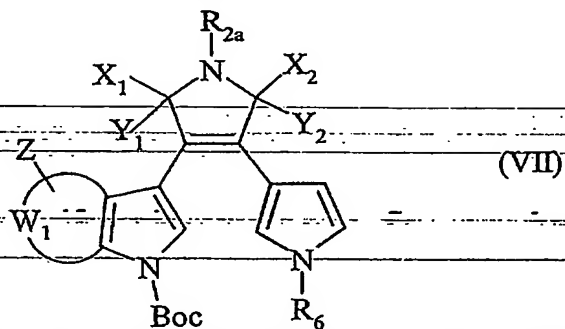
dans laquelle Boc,  $R_{2a}$ ,  $X_1$ ,  $Y_1$ ,  $X_2$ ,  $Y_2$ ,  $W_1$  et  $Z$  sont tels que définis précédemment, composé de formule (I/c) qui est éventuellement soumis aux mêmes conditions de réaction que le composé de formule (I/a), pour conduire au composé de formule (I/d), cas particulier des composés de formule (I) :



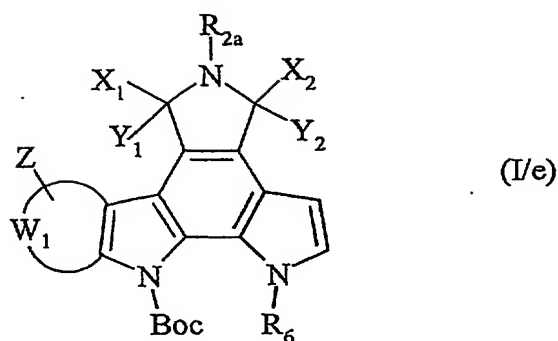
dans laquelle  $R_{2a}$ ,  $X_1$ ,  $Y_1$ ,  $X_2$ ,  $Y_2$ ,  $W_1$  et  $Z$  sont tels que définis précédemment,

• soit traité par du lithium d'hexaméthylidisilazane en présence d'un dérivé pyrrolylique

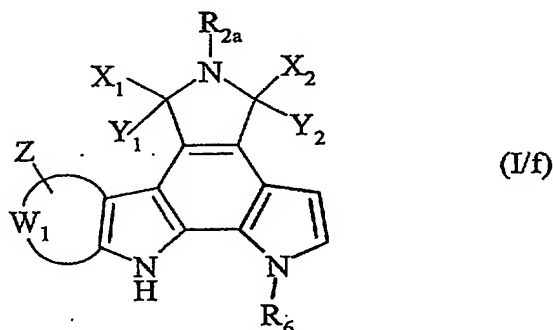
pour conduire au composé de formule (VII) :



dans laquelle Boc,  $R_6$ ,  $R_{2a}$ ,  $X_1$ ,  $Y_1$ ,  $X_2$ ,  $Y_2$ ,  $W_1$  et  $Z$  sont tels que définis précédemment, composé de formule (VII) qui est irradiée par une lampe halogène, dans un solvant apolaire et aprotique, pour conduire au composé de formule (I/e), cas particulier des composés de formule (I) :

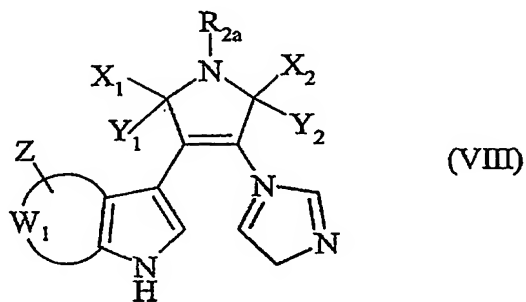


dans laquelle Boc, R<sub>6</sub>, R<sub>2a</sub>, X<sub>1</sub>, Y<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, Y<sub>2</sub>, W<sub>1</sub> et Z sont tels que définis précédemment, composé de formule (I/e) qui est éventuellement soumis aux mêmes conditions de réaction que le composé de formule (I/a), pour conduire au composé de formule (I/f), cas particulier des composés de formule (I) :



dans laquelle R<sub>6</sub>, R<sub>2a</sub>, X<sub>1</sub>, Y<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, Y<sub>2</sub>, W<sub>1</sub> et Z sont tels que définis précédemment,

• soit traité par un halogénure d'alkylmagnésium en présence d'imidazole pour conduire au composé de formule (VIII) :

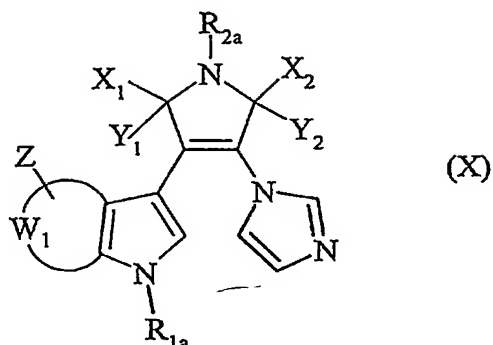


dans laquelle R<sub>2a</sub>, X<sub>1</sub>, Y<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, Y<sub>2</sub>, W<sub>1</sub> et Z sont tels que définis précédemment, composé de formule (VIII) qui est traité par un composé de formule (IX) :

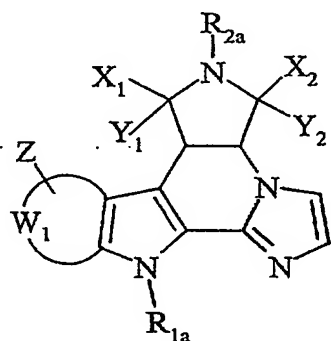


dans laquelle R<sub>1a</sub>, différent de l'atome d'hydrogène, a la même définition que R<sub>1</sub> dans la formule (I) et G représente un groupement hydroxy ou un groupement partant,

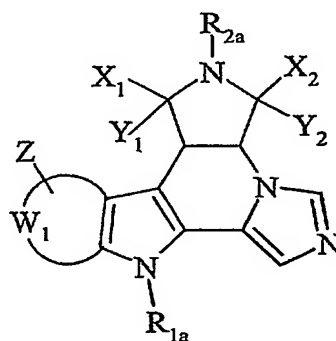
pour conduire au composé de formule (X) :



dans laquelle  $R_{1a}$ ,  $R_{2a}$ ,  $X_1$ ,  $Y_1$ ,  $X_2$ ,  $Y_2$ ,  $W_1$  et  $Z$  sont tels que définis précédemment,  
composés de formule (X) qui sont irradiés par une lampe halogène pour conduire aux  
5 composés de formules (I/g<sub>1</sub>) et (I/g<sub>2</sub>), cas particulier des composés de formule (I) :



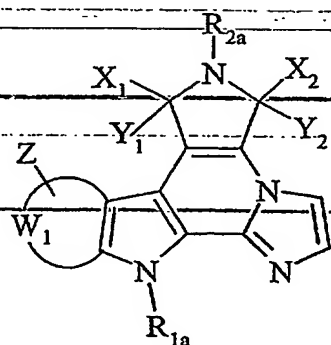
(I/g<sub>1</sub>)



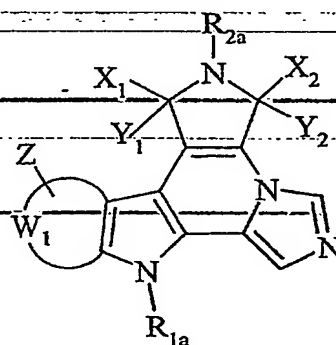
(I/g<sub>2</sub>)

dans lesquelles  $R_{1a}$ ,  $R_{2a}$ ,  $X_1$ ,  $Y_1$ ,  $X_2$ ,  $Y_2$ ,  $W_1$  et  $Z$  sont tels que définis précédemment,

composés de formules (I/g<sub>1</sub>) et (I/g<sub>2</sub>) qui sont éventuellement traités par du dioxyde de  
manganèse pour conduire aux composés de formules (I/h<sub>1</sub>) et (I/h<sub>2</sub>), cas particulier de  
10 formule (I) :



(I/h<sub>1</sub>)

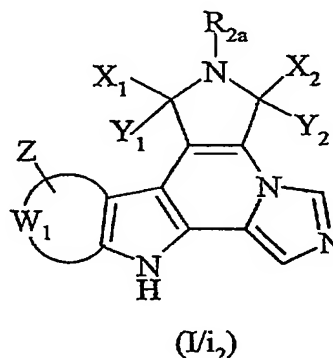
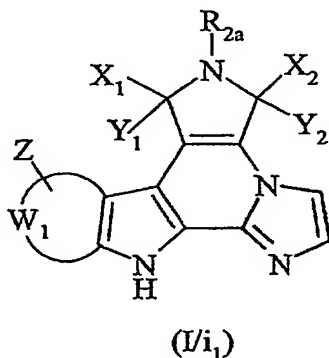


(I/h<sub>2</sub>)



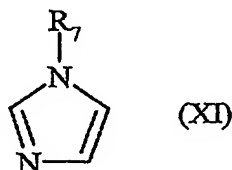
dans lesquelles  $R_{1a}$ ,  $R_{2a}$ ,  $X_1$ ,  $Y_1$ ,  $X_2$ ,  $Y_2$ ,  $W_1$  et  $Z$  sont tels que définis précédemment,

composés de formules (I/h<sub>1</sub>) et (I/h<sub>2</sub>), qui sont éventuellement soumis aux mêmes conditions de réaction que le composé de formule (I/a), dans le cas particulier où  $R_{1a}$  représente un groupement *tert*-butylcarbonyloxy, pour conduire aux composés de formules (I/i<sub>1</sub>) et (I/i<sub>2</sub>), cas particuliers de composés de formule (I) :

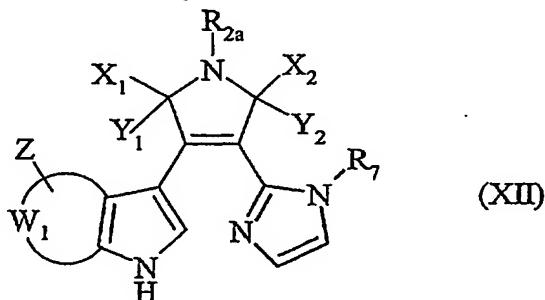


dans lesquelles  $R_{2a}$ ,  $X_1$ ,  $Y_1$ ,  $X_2$ ,  $Y_2$ ,  $W_1$  et  $Z$  sont tels que définis précédemment,

• soit traité par un halogénure d'alkylmagnésium en présence d'un dérivé imidazolyle (XI) :



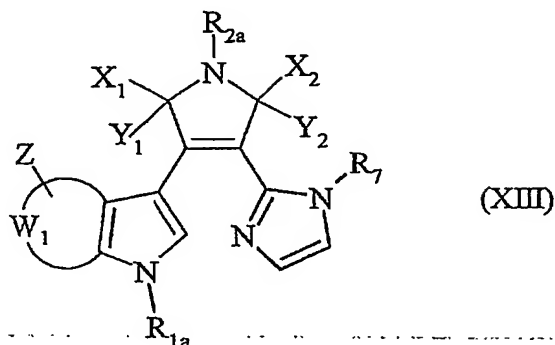
dans lequel  $R_7$  représente un groupement protecteur d'amines secondaires bien connu de l'homme du métier, pour conduire au composé de formule (XII) :



dans laquelle  $R_{2a}$ ,  $R_7$ ,  $X_1$ ,  $Y_1$ ,  $X_2$ ,  $Y_2$ ,  $W_1$  et  $Z$  sont tels que définis précédemment,

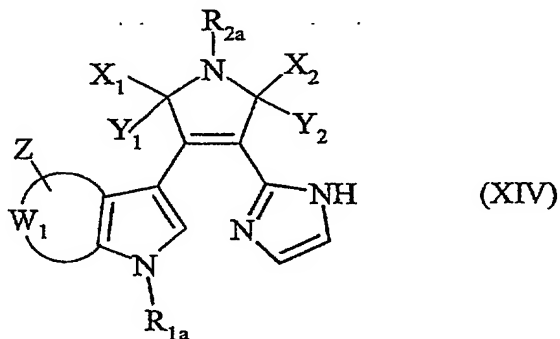
composé de formule (XII) qui est soumis aux mêmes conditions de réaction que le

composé de formule (VIII), pour conduire au composé de formule (XIII) :



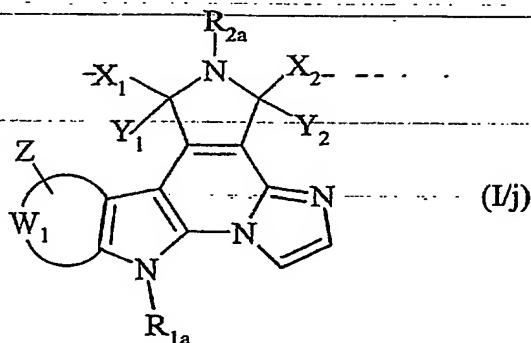
dans laquelle  $R_{1a}$ ,  $R_{2a}$ ,  $R_7$ ,  $X_1$ ,  $Y_1$ ,  $X_2$ ,  $Y_2$ ,  $W_1$  et  $Z$  sont tels que définis précédemment,

composé de formule (XIII) dont le cycle imidazolyle est déprotégée selon des méthodes classiques de la synthèse organique bien connu de l'homme du métier, pour conduire au composé de formule (XIV) :



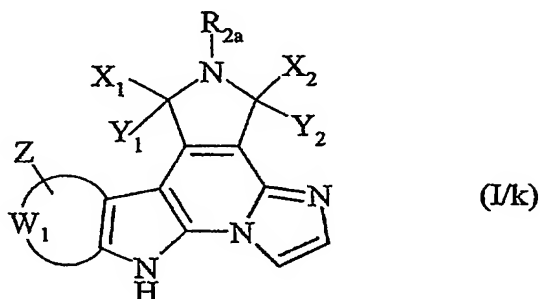
dans laquelle  $R_{1a}$ ,  $R_{2a}$ ,  $X_1$ ,  $Y_1$ ,  $X_2$ ,  $Y_2$ ,  $W_1$  et  $Z$  sont tels que définis précédemment,

composé de formule (XIV) qui est traité par du palladium black pour conduire au composé de formule (I/j), cas particulier des composés de formule (I) :



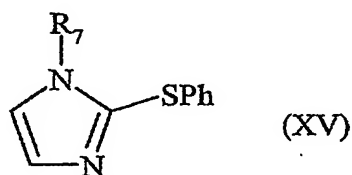
dans laquelle  $R_{1a}$ ,  $R_{2a}$ ,  $X_1$ ,  $Y_1$ ,  $X_2$ ,  $Y_2$ ,  $W_1$  et  $Z$  sont tels que définis précédemment,

composés de formule (I/j) qui est éventuellement soumis aux mêmes conditions de réaction que les composés de formule (I/h), pour conduire au composé de formule (I/k), cas particulier des composés de formule (I) :



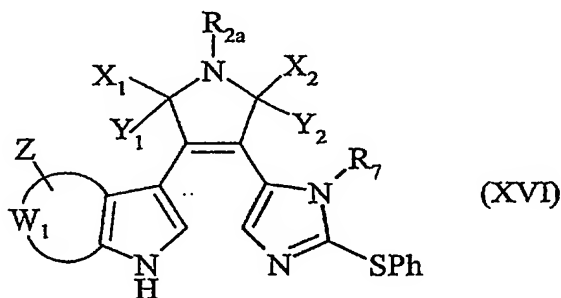
5 dans laquelle  $R_{2a}$ ,  $X_1$ ,  $Y_1$ ,  $X_2$ ,  $Y_2$ ,  $W_1$  et  $Z$  sont tels que définis précédemment,

• soit traité par un halogénure d'alkylmagnésium en présence d'un dérivé imidazolyle (XV) :



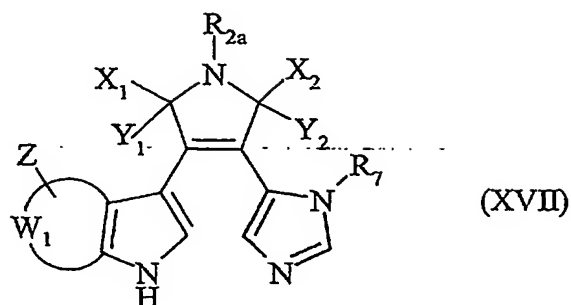
dans laquelle  $R_7$  est tel que défini précédemment pour conduire au composé de formule (XVI) :

10



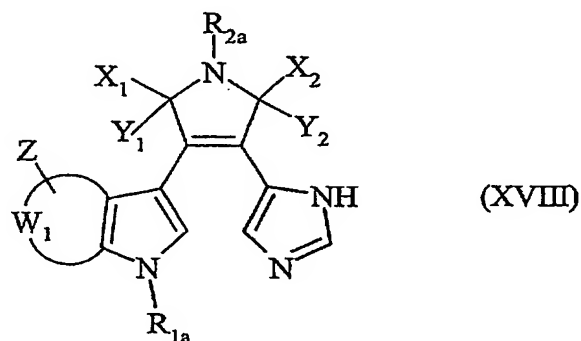
dans laquelle  $R_{2a}$ ,  $R_7$ ,  $X_1$ ,  $Y_1$ ,  $X_2$ ,  $Y_2$ ,  $W_1$  et  $Z$  sont tels que définis précédemment,

composé de formule (XVI) qui est traité par du nickel de Raney pour conduire au composé de formule (XVII) :



dans laquelle  $R_{2a}$ ,  $R_7$ ,  $X_1$ ,  $Y_1$ ,  $X_2$ ,  $Y_2$ ,  $W_1$  et  $Z$  sont tels que définis précédemment,

composé de formule (XVII) qui est soumis successivement aux mêmes conditions de réaction que les composés de formules (XII) et (XIII), pour conduire au composé de  
5 formule (XVIII) :

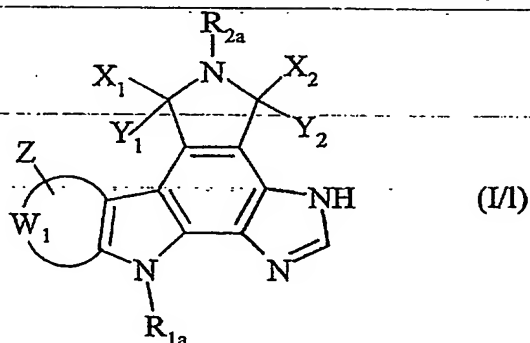


dans laquelle  $R_{1a}$ ,  $R_{2a}$ ,  $X_1$ ,  $Y_1$ ,  $X_2$ ,  $Y_2$ ,  $W_1$  et  $Z$  sont tels que définis précédemment,

composé de formule (XVIII) qui est :

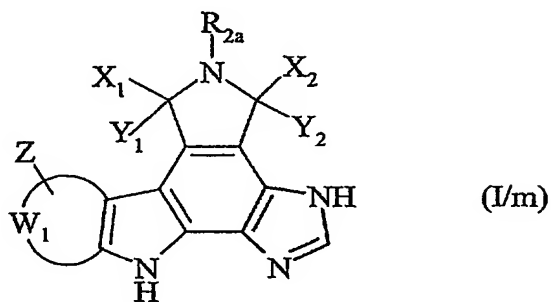
\* soit irradié par une lampe halogène en présence de palladium sur charbon, pour

10 conduire au composé de formule (I/I), cas particulier des composés de formule (I) :



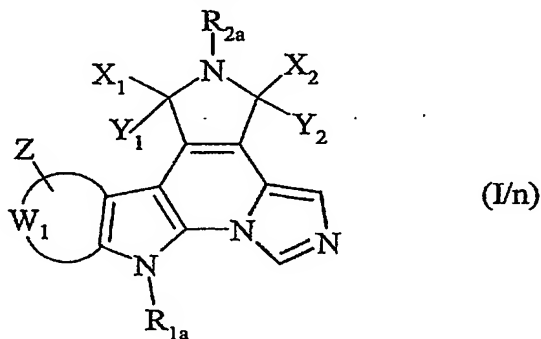
dans laquelle  $R_{1a}$ ,  $R_{2a}$ ,  $X_1$ ,  $Y_1$ ,  $X_2$ ,  $Y_2$ ,  $W_1$  et  $Z$  sont tels que définis précédemment,

composés de formule (I/l) qui est éventuellement soumis aux mêmes conditions de réaction que les composés de formule (I/h) pour conduire aux composés de formule (I/m), cas particulier des composés de formule (I) :



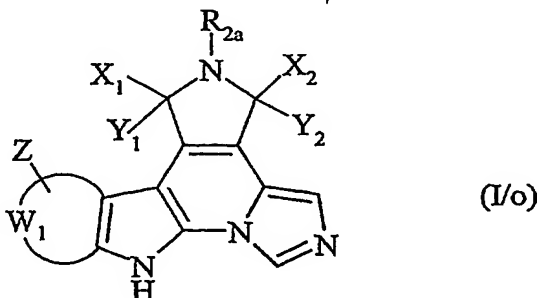
5 dans laquelle  $R_{2a}$ ,  $X_1$ ,  $Y_1$ ,  $X_2$ ,  $Y_2$ ,  $W_1$  et  $Z$  sont tels que définis précédemment,

\* soit soumis aux mêmes conditions de réaction que le composé de formule (XIV), pour conduire aux composés de formule (I/n), cas particulier des composés de formule (I) :



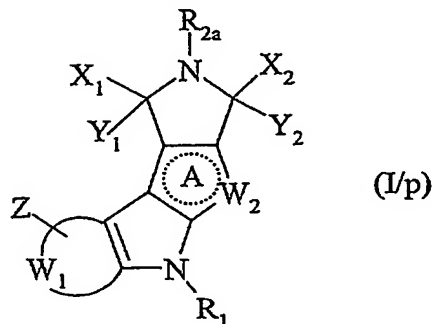
dans laquelle  $R_{1a}$ ,  $R_{2a}$ ,  $X_1$ ,  $Y_1$ ,  $X_2$ ,  $Y_2$ ,  $W_1$  et  $Z$  sont tels que définis précédemment,

10 composés de formule (I/n) qui est éventuellement soumis aux mêmes conditions de réaction que les composés de formule (I/l) pour conduire aux composés de formule (I/o), cas particulier des composés de formule (I) :



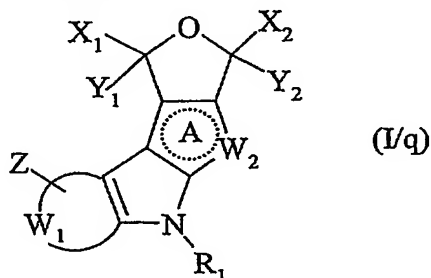
dans laquelle  $R_{2a}$ ,  $X_1$ ,  $Y_1$ ,  $X_2$ ,  $Y_2$ ,  $W_1$  et  $Z$  sont tels que définis précédemment,

les composés de formules (I/a) à (I/o) formant les composés de formule (I/p) :



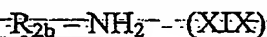
dans laquelle  $A$ ,  $R_1$ ,  $R_{2a}$ ,  $X_1$ ,  $Y_1$ ,  $X_2$ ,  $Y_2$ ,  $W_1$  et  $Z$  sont tels que définis précédemment,

- 5 composé de formule (I/p) qui est éventuellement traité par de la soude aqueuse puis placé en présence d'acide chlorhydrique pour conduire au composé de formule (I/q), cas particulier de composés de formule (I) :

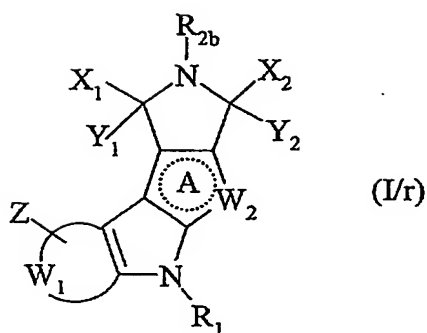


~~dans laquelle  $A$ ,  $R_1$ ,  $X_1$ ,  $Y_1$ ,  $X_2$ ,  $Y_2$ ,  $W_1$ ,  $W_2$  et  $Z$  sont tels que définis précédemment,~~

- 10 composés de formule (I/q) qui est éventuellement traité par un composé de formule (XIX) :



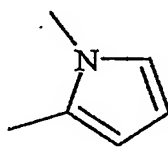
~~dans laquelle  $R_{2b}$ , différent de l'atome d'hydrogène et groupement méthyle, a la même définition que  $R_2$ , dans la formule (I), pour conduire au composé de formule (I/r), cas particulier des composés de formule (I) :~~



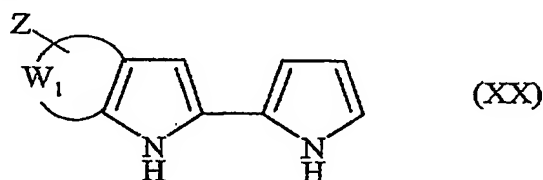
dans laquelle A, R<sub>1</sub>, R<sub>2b</sub>, X<sub>1</sub>, Y<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, Y<sub>2</sub>, W<sub>1</sub>, W<sub>2</sub> et Z sont tels que définis précédemment,

les composés de formule (I/a) à (I/r) formant l'ensemble des composés de formule (I), que l'on purifie, le cas échéant, selon des techniques classiques de purification, qui peuvent, si on le désire, être séparés en leurs différents isomères, selon une technique classique de séparation et que l'on transforme, si on le souhaite, en leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

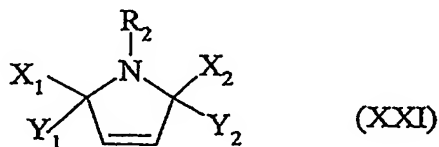
**21-** Procédé de préparation des composés de formule (I), selon la revendication 1, dans le cas où W<sub>2</sub> prend la définition particulière :



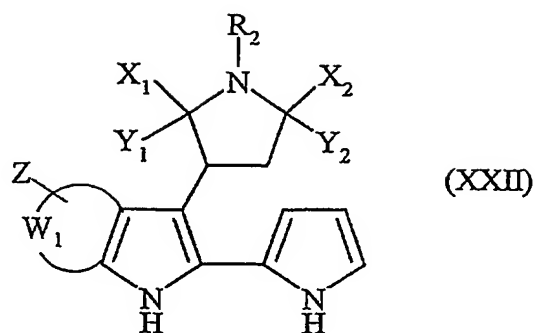
peuvent être préparés à partir d'un composé de formule (XX) :



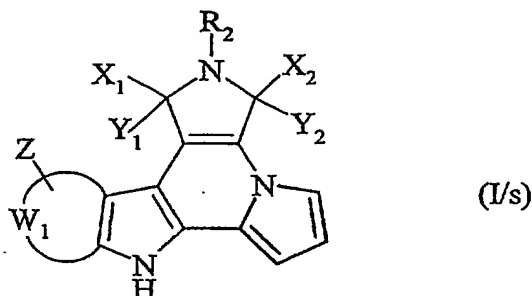
dans laquelle W<sub>1</sub> et Z sont tels que définis dans la formule (I), composés de formule (XX) que l'on fait réagir avec un composé de formule (XXI) :



dans laquelle R<sub>2</sub>, X<sub>1</sub>, Y<sub>1</sub>, X<sub>2</sub> et Y<sub>2</sub> sont tels que définis dans la formule (I), pour conduire au composé de formule (XXII) :



dans laquelle  $R_2$ ,  $X_1$ ,  $Y_1$ ,  $X_2$ ,  $Y_2$ ,  $W_1$  et  $Z$  sont tels que définis précédemment, composé de formule (XXII) qui est traité par palladium sur charbon, pour conduire au composé de formule (I/s), cas particulier des composés de formule (I) :



5

dans laquelle  $R_2$ ,  $X_1$ ,  $Y_1$ ,  $X_2$ ,  $Y_2$ ,  $W_1$  et  $Z$  sont tels que définis précédemment,

le composé de formule (I/s), que l'on purifie, le cas échéant, selon des techniques classiques de purification, qui peut, si on le désire, être séparé en ses différents isomères, selon une technique classique de séparation et que l'on transforme, si on le souhaite, en ses sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

10

~~22- Compositions pharmaceutiques contenant comme principe actif au moins un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 19, seul ou en combinaison avec un ou plusieurs excipients ou véhicules inertes, non toxiques, pharmaceutiquement acceptables.~~

15 23- Compositions pharmaceutiques selon la revendication 22, utiles en tant que médicament, dans le traitement des cancers.



DÉPARTEMENT DES BREVETS

26 bis, rue de Saint Pétersbourg

75800 Paris Cedex 08


Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 93 59 30

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 1. / 3..

(Si le demandeur n'est pas l'inventeur ou l'unique inventeur)

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 113 W / 260899

<b>Vos références pour ce dossier</b> (facultatif)		29859	
<b>N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL</b>		02/12 846	
<b>TITRE DE L'INVENTION</b> (200 caractères ou espaces maximum) Nouveaux dérivés de pyrrolo[3,4-c]carbazole et de pyrido[2,3-b]pyrrolo[3,4-e]indole, leur procédé de préparation et les compositions pharmaceutiques qui les contiennent.			
<b>LE(S) DEMANDEUR(S) :</b> LES LABORATOIRES SERVIER 12, place de La Défense 92415 COURBEVOIE Cedex FRANCE			
<b>DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) :</b> (Indiquez en haut à droite «Page N° 1/1» S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez un formulaire identique et numérotez chaque page en indiquant le nombre total de pages).			
<b>Nom</b>		PRUDHOMME	
<b>Prénoms</b>		Michelle	
<b>Adresse</b>	<b>Rue</b>	1, rue de Billom	
	<b>Code postal et ville</b>	63000	CLERMONT-FERRAND
<b>Société d'appartenance (facultatif)</b>			
<b>Nom</b>		HUGON	
<b>Prénoms</b>		Bernadette	
<b>Adresse</b>	<b>Rue</b>	Espace Neyron 30, rue Villeneuve	
	<b>Code postal et ville</b>	63000	CLERMONT-FERRAND
<b>Société d'appartenance (facultatif)</b>			
<b>Nom</b>		ANIZON	
<b>Prénoms</b>		Fabrice	
<b>Adresse</b>	<b>Rue</b>	2, chemin des vignes	
	<b>Code postal et ville</b>	63720	ENNEZAT
<b>Société d'appartenance (facultatif)</b>			
<b>DATE ET SIGNATURE(S)</b> <b>DU (DES) DEMANDEUR(S)</b> <b>OU DU MANDATAIRE</b> (Nom et qualité du signataire) Le 16 octobre 2002 			
Sabine WENGER, Ingénieur Brevets			

DÉPARTEMENT DES BREVETS


26 bis, rue de Saint Pétersbourg  
75800 Paris Cedex 08

Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 93 59 30

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 2. / 3.  
(Si le demandeur n'est pas l'inventeur ou l'unique inventeur)

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

09 113 W / 260399

Vos références pour ce dossier (facultatif)		29859	
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL		0212816	
<b>TITRE DE L'INVENTION</b> (200 caractères ou espaces maximum) Nouveaux dérivés de pyrrolo[3,4-c]carbazole et de pyrido[2,3-b]pyrrolo[3,4-e]indole, leur procédé de préparation et les compositions pharmaceutiques qui les contiennent.			
<b>LE(S) DEMANDEUR(S) :</b> LES LABORATOIRES SERVIER 12, place de La Défense 92415 COURBEVOIE Cedex FRANCE			
<b>DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) :</b> (Indiquez en haut à droite «Page N° 1/1» S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez un formulaire identique et numérotez chaque page en indiquant le nombre total de pages).			
Nom		HICKMAN	
Prénoms		John	
Adresse	Rue	136, rue de Tocqueville	
	Code postal et ville	75017	PARIS
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom		PIERRE	
Prénoms		Alain	
Adresse	Rue	9, chemin des bois laneaudes	
	Code postal et ville	78580	LES ALLUETS LE ROI
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom		GOLSTEYN	
Prénoms		Roy	
Adresse	Rue	100, rue de Pontoise	
	Code postal et ville	78780	MAURECOURT
Société d'appartenance (facultatif)			
<b>DATE ET SIGNATURE(S)</b> <b>DU (DES) DEMANDEUR(S)</b> <b>OU DU MANDATAIRE</b> (Nom et qualité du signataire) Le 16 octobre 2002  Sabine WENGER, Ingénieur Brevets			

DÉPARTEMENT DES BREVETS

26 bis, rue de Saint Pétersbourg

75800 Paris Cedex 08

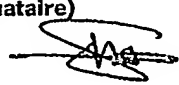
Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 93 59 30

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 3. / 3..

(Si le demandeur n'est pas l'inventeur ou l'unique inventeur)

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

08 113 VI / 260899

<b>Vos références pour ce dossier</b> (facultatif)		29859	
<b>N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL</b>		02 12 816	
<b>TITRE DE L'INVENTION</b> (200 caractères ou espaces maximum) Nouveaux dérivés de pyrrolo[3,4-c]carbazole et de pyrido[2,3-b]pyrrolo[3,4-c]indole, leur procédé de préparation et les compositions pharmaceutiques qui les contiennent.			
<b>LE(S) DEMANDEUR(S) :</b> LES LABORATOIRES SERVIER 12, place de La Défense 92415 COURBEVOIE Cedex FRANCE			
<b>DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) :</b> (Indiquez en haut à droite «Page N° 1/1» S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez un formulaire identique et numérotez chaque page en indiquant le nombre total de pages).			
<b>Nom</b>		RENARD	
<b>Prénoms</b>		Pierre	
<b>Adresse</b>	<b>Rue</b>	3, avenue du parc	
	<b>Code postal et ville</b>	78150	LE CHESNAY
<b>Société d'appartenance (facultatif)</b>			
<b>Nom</b>		PFEIFFER	
<b>Prénoms</b>		Bruno	
<b>Adresse</b>	<b>Rue</b>	47, rue Ernest Renan	
	<b>Code postal et ville</b>	95320	SAINT LEU LA FORET
<b>Société d'appartenance (facultatif)</b>			
<b>Nom</b>			
<b>Prénoms</b>			
<b>Adresse</b>	<b>Rue</b>		
	<b>Code postal et ville</b>		
<b>Société d'appartenance (facultatif)</b>			
<b>DATE ET SIGNATURE(S)</b> <b>DU (DES) DEMANDEUR(S)</b> <b>OU DU MANDATAIRE</b> (Nom et qualité du signataire) Le 16 octobre 2002		 Sabine WENGER, Ingénieur Brevets	

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☒ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☒ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☒ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**